

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 59,44 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco, redondo de 7,9 mm de diámetro, con “Pfizer” grabado en una cara y “JKI 5” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

XELJANZ en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. XELJANZ puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR.

Posología

La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día.

Ajuste de la dosis

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre en combinación con metotrexato.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con XELJANZ se debe interrumpir hasta que la infección esté controlada.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos inferior a 750 células/mm³.

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis debe mantenerse.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. Cuando el RAL sea superior a 750, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³.

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis debe mantenerse.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Cuando el RAN sea superior a 1.000, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (sección 4.4)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben continuar con una dosis reducida de 5 mg una vez al día, incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (ver las secciones 4.4 y 5.2). XELJANZ no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Los pacientes de edad avanzada que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de XELJANZ 5 mg y tomarlos con agua.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XELJANZ en niños de 2 años a menores de 18 años. No se dispone de datos.

El uso de XELJANZ en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil no es relevante.

Interacciones farmacológicas

La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo (CYP) P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando de forma concomitante uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

XELJANZ se administra por vía oral con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con otros tratamientos para AR

XELJANZ no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización, en pacientes con AR en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de XELJANZ y MTX *versus* XELJANZ en monoterapia.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con AR que toman XELJANZ. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8).

No se debe comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas.

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes:

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.

Se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con XELJANZ. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8).

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la sección 4.2.

Tuberculosis

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes:

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de XELJANZ según las guías pertinentes.

Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis latente, con análisis positivo, con un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de administrar XELJANZ.

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de XELJANZ en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con XELJANZ. En pacientes tratados con XELJANZ, la incidencia de

herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses y coreanos tratados, así como en aquellos pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos. Los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo herpes zóster (ver sección 4.2).

Se desconoce el efecto de XELJANZ en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de XELJANZ en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el efecto de XELJANZ en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 4 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunas con resultado de muerte) en pacientes tratados con XELJANZ en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. XELJANZ se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados inmediatamente para lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares, y los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la asistencia habitual.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver sección 4.8 Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con niveles elevados de alanina

aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

Control de lípidos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con un aumento en los parámetros lipídicos tales como colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los mayores efectos se observaron generalmente al cabo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con XELJANZ. Los pacientes deben tratarse según las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. El aumento del colesterol total y colesterol LDL relacionado con XELJANZ puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con XELJANZ. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con XELJANZ debe hacerse considerando el grado de inmunocompetencia del paciente.

La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Sólo se debe administrar la vacuna frente a herpes zóster viva a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.

La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con XELJANZ, o de acuerdo con las guías

actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con XELJANZ.

Pacientes de edad avanzada

La población de pacientes de edad avanzada tiene, en general, un mayor riesgo de acontecimientos adversos, y de mayor gravedad; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada, ver sección 4.8.

Lactosa

XELJANZ contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

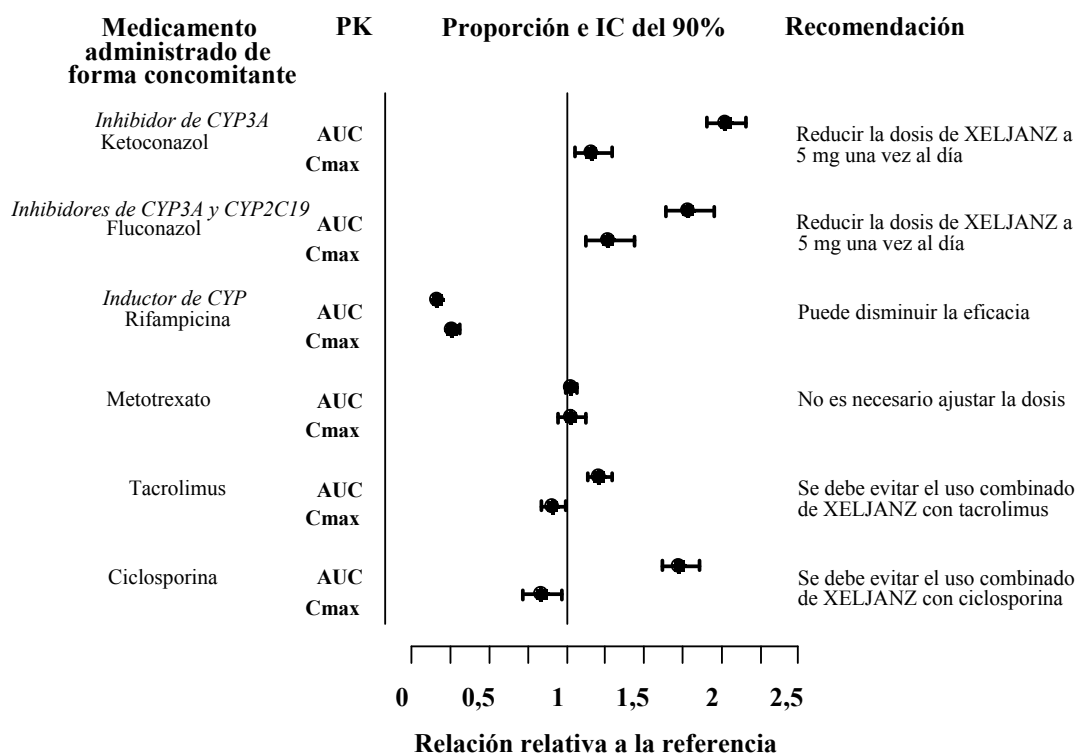
Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de XELJANZ

Debido a que XELJANZ se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a XELJANZ aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

La exposición a XELJANZ disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de XELJANZ.

La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de XELJANZ, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de XELJANZ. La administración concomitante de XELJANZ con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con XELJANZ. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de XELJANZ, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de XELJANZ. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de XELJANZ en pacientes con AR (ver Figura 1).

Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética (PK) de XELJANZ



Nota: el grupo de referencia es la administración de XELJANZ en monoterapia.

Influencia potencial de XELJANZ sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib ni inhibe ni induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones superiores a 160 y 268 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio, respectivamente, correspondiente a una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR. Estos resultados *in vitro* se confirmaron en un estudio de interacción farmacológica en humanos que no mostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 muy sensible, cuando se administró de forma concomitante con XELJANZ.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] humanas que metabolizan medicamentos a concentraciones superiores a 535 y 893 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de XELJANZ para inhibir transportadores como la glicoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos y los transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos a concentraciones terapéuticas, también es bajo.

La administración concomitante de XELJANZ no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

En los pacientes con AR, la administración concomitante de XELJANZ con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C_{max} de MTX en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de MTX no justifica el ajuste de la dosis individualizada de MTX.

La administración concomitante de XELJANZ no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de metformina, lo que indica que XELJANZ no interfiere con el transportador de cationes orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si XELJANZ se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de XELJANZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego, con una duración que oscila entre 6 y 24 meses (estudios I-VI, ver sección 5.1). Un total de 6.194 pacientes (estudios en fases 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) fueron tratados con alguna dosis de XELJANZ, durante una media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, de acuerdo a la exposición continuada a XELJANZ durante periodos de hasta 8 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían AR de moderada a grave. La población de estudio de XELJANZ tenía una media de edad de 52,1 años y el 83,2% eran mujeres.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con XELJANZ fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 4, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los

pacientes en tratamiento con XELJANZ. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Faringitis	Sepsis Tuberculosis Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Artritis bacteriana Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección por citomegalovirus
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Anemia	Linfopenia Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Parestesia	
Trastornos vasculares		Hipertensión		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema periférico Fatiga		
Exploraciones complementarias		Elevación de enzimas hepáticas Colesterol elevado en sangre Aumento de peso Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamyl-transferasa elevada Creatinina elevada en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esguince de ligamentos Desgarro muscular	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones generales

En los estudios clínicos controlados en fase 3, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con XELJANZ en monoterapia 5 mg dos veces al día (un total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (un total de 642 pacientes), fue del 16,2% (100 pacientes) y 17,9% (115 pacientes),

respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (un total de 122 pacientes). En los estudios clínicos controlados de fase 3 con tratamiento previo con FARMES, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con XELJANZ más FARMES, a la dosis de 5 mg dos veces al día (un total de 973 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (un total de 969 pacientes) fue del 21,3% (207 pacientes) y 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo con FARMES (un total de 559 pacientes).

Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa global de incidencia de infecciones con XELJANZ en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento previo con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en los grupos de XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día con FARMES fue de 3,6 y 3,4 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo con FARMES.

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con XELJANZ de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente). Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Reactivación viral

En los ensayos clínicos con XELJANZ, los pacientes japoneses y coreanos tuvieron un mayor riesgo de herpes zóster que el observado en otras poblaciones, tal y como ocurrió con pacientes con AR prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos. Los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

Se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN). En los pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARMES administrados de forma concomitante, la interrupción del tratamiento con XELJANZ o la reducción de la dosis de XELJANZ, dio lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 (0-3 meses), (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con tratamiento previo con FARMES (0-3 meses), (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En los estudios de extensión a largo plazo, en monoterapia, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,1% y 1,4% de los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% en ambos grupos tratados con tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los estudios de extensión a largo plazo, con tratamiento previo con FARMES, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,8% y 1,6% de los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% in ambos grupos tratados con XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día.

Lípidos

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez un mes después del comienzo del tratamiento con XELJANZ en los ensayos clínicos doble ciego y controlados de AR. Se observaron aumentos en dicho momento y se mantuvieron estables después.

A continuación se resumen los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos controlados de AR:

- Los valores medios de colesterol LDL aumentaron en un 15% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 16% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 19% en el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron en un 17% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 19% en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo XELJANZ 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tras la retirada del tratamiento con XELJANZ, los niveles lipídicos volvieron a los valores iniciales.

Los valores medios del cociente colesterol LDL/colesterol HDL y el cociente apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 no cambiaron sustancialmente en los pacientes tratados con XELJANZ.

En un ensayo clínico controlado, el aumento del colesterol LDL y la ApoB se redujo a niveles previos al tratamiento en respuesta a una terapia con estatinas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el aumento de los parámetros lipídicos fue compatible con el observado en los estudios clínicos controlados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas. No existe un antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta e igual a 100 mg en voluntarios sanos, indican que es previsible que más del 95% de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricas que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con XELJANZ se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural-killer*) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas estimadas aproximadamente a las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con XELJANZ fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver sección 4.2 para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con XELJANZ en pacientes con AR fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica.

Después del tratamiento con XELJANZ en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con XELJANZ no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas

En un ensayo clínico controlado con pacientes con AR que comenzaron con XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo, el número de pacientes que respondieron a la vacuna frente a la gripe fue similar en ambos grupos: XELJANZ (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacáridica, el número de pacientes que respondieron a la vacuna fueron los siguientes: 32% con XELJANZ y MTX; 62% con XELJANZ en monoterapia; 62% con MTX en monoterapia y 77% con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos; sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio independiente con la vacuna de la gripe y la vacuna antineumocócica polisacáridica en pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día a largo plazo.

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento previo con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax[®]) de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con XELJANZ 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con XELJANZ como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las

observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con XELJANZ se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de XELJANZ se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 5 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 5: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio I (ORAL Solo)	Estudio II (ORAL Sync)	Estudio III (ORAL Standard)	Estudio IV (ORAL Scan)	Estudio V (ORAL Step)	Estudio VI (ORAL Start)
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve ^a
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Tratamiento previo	Ninguno ^b	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno ^b
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (adalimumab)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años
Variables co- primarias de eficacia ^c	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(VSG)<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA

^a. ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^b. Se permitieron antipalúdicos.

^c. Las variables co-primarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) < 2,6 (remisión). mTSS = puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70) = mejora del ≥20% (≥70%) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la Tabla 6 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step y ORAL Start. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide, edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (ya desde la semana 2 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync y ORAL Step) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas; evaluación global del médico y del paciente; resultados del índice de incapacidad; evaluación del dolor y PCR, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

Tabla 6: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME					
Variable	Tiempo	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243	
ACR20	Mes 3	26	60***	65***	
	Mes 6	NA	69	71	
ACR50	Mes 3	12	31***	37***	
	Mes 6	NA	42	47	
ACR70	Mes 3	6	15*	20***	
	Mes 6	NA	22	29	
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME					
Variable	Tiempo	Placebo + FARME N = 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315	
ACR20	Mes 3	27	56***	63***	
	Mes 6	31	53***	57***	
	Mes 12	NA	51	56	
ACR50	Mes 3	9	27***	33***	
	Mes 6	13	34***	36***	
	Mes 12	NA	33	42	
ACR70	Mes 3	2	8**	14***	
	Mes 6	3	13***	16***	
	Mes 12	NA	19	25	
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo N = 105	Tofacitinib dos veces al día + MTX 5 mg N = 198	Tofacitinib dos veces al día + MTX 10 mg N = 197	Adalimumab 40 mg c2s + MTX N = 199
ACR20	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**

	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 316	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 309	
ACR20	Mes 3	27	55***	66***	
	Mes 6	25	50***	62***	
	Mes 12	NA	47	55	
	Mes 24	NA	40	50	
ACR50	Mes 3	8	28***	36***	
	Mes 6	8	32***	44***	
	Mes 12	NA	32	39	
	Mes 24	NA	28	40	
ACR70	Mes 3	3	10**	17***	
	Mes 6	1	14***	22***	
	Mes 12	NA	18	27	
	Mes 24	NA	17	26	
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 133	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 134	
ACR20	Mes 3	24	41*	48***	
	Mes 6	NA	51	54	
ACR50	Mes 3	8	26***	28***	
	Mes 6	NA	37	30	
ACR70	Mes 3	2	14***	10*	
	Mes 6	NA	16	16	
ORAL Start: MTX-naïve					
Variable	Tiempo	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 370	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 394	
ACR20	Mes 3	52	69***	77***	
	Mes 6	51	71***	75***	
	Mes 12	51	67**	71***	
	Mes 24	42	63***	64***	
ACR50	Mes 3	20	40***	49***	
	Mes 6	27	46***	56***	
	Mes 12	33	49**	55***	
	Mes 24	28	48***	49***	
ACR70	Mes 3	5	20***	26***	
	Mes 6	12	25***	37***	
	Mes 12	15	28**	38***	
	Mes 24	15	34***	37***	

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX en ORAL Start), c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

Los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG] < 2,6) en ORAL Step, ORAL Sync y ORAL Standard.

Tabla 7: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión <2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 *versus* placebo, SC=subcutáneo, c2s=cada 2 semanas, N=número de pacientes analizados, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = Velocidad de sedimentación globular.

Respuesta radiográfica

En ORAL Scan y ORAL Start, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.

En ORAL Scan, la administración de 10 mg de tofacitinib dos veces al día más tratamiento previo con MTX, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS inferior o igual a 0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib (más MTX) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX).

Como se muestra en la Tabla 8, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX.

Tabla 8: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	- -0,3 (-0,7; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0)	- -0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
Mes 12					
ORAL Start: MTX-naïve					
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29) 0,9 (2,7)	20 (41) 0,2 (2,3)	- -0,7 (-1,0; -0,3)	19 (39) 0,0 (1,2)	- -0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 6	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)
Mes 12					

^a DE = Desviación estándar

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

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales

^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con XELJANZ, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)	
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, MC = mínimos cuadrados, N = número de pacientes, c2s = cada 2 semanas, NA = no aplicable, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad,

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en ORAL Solo, ORAL Scan y ORAL Step. En ORAL Scan, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría del sueño se evaluó utilizando las escalas de los *Sleep Problems Index I and II* (índices de problemas del sueño I y II) del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study* (MOS-Sleep) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Scan. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.

Mantenimiento de la respuesta clínica

El mantenimiento de la respuesta se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en estudios de duración de hasta dos años. Los cambios en las medias del HAQ-DI y del DAS28-4(VSG) se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios.

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con XELJANZ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de ~3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24-48 horas con una acumulación insignificante tras la administración dos veces al día.

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Aproximadamente el 40% del tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye la molécula de origen.

Farmacocinética en pacientes con AR

La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con AR debido a la inflamación crónica. En los pacientes con AR, la eliminación de XELJANZ por vía oral no cambia con el tiempo, lo que indica que el tratamiento con XELJANZ no normaliza la actividad enzimática de CYP.

El análisis farmacocinético poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver sección 4.2). En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en pacientes con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los pacientes con una función renal normal. En los ensayos clínicos, XELJANZ no se evaluó en

pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. En los ensayos clínicos, XELJANZ no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 4.4), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 veces la exposición clínica. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente igual a la exposición clínica. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

Tofacitinib no es mutagénico o genotóxico según los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* de mutaciones génicas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinogénico de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 veces el nivel de exposición clínica. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 veces la exposición clínica. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 veces el nivel de exposición clínica.

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

celulosa microcristalina
lactosa monohidrato
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio

Recubrimiento:

hipromelosa 6cP (E464)
dióxido de titanio (E171)
lactosa monohidrato
macrogol 3350
triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco y/o blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice y tapón a prueba de niños conteniendo 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de dosis unitaria con lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio conteniendo 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001

EU/1/17/1178/002

EU/1/17/1178/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de XELJANZ en cada estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa informativo sobre seguridad, incluyendo las vías de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo principal del programa es incrementar el conocimiento sobre los riesgos del medicamento, concretamente en cuanto a infecciones graves, herpes zóster, tuberculosis (TB) y otras infecciones

oportunistas, neoplasias malignas, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y alteraciones en las pruebas analíticas.

El TAC debe garantizar que en los estados miembros donde XELJANZ se comercialice, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que vayan a prescribir o utilizar XELJANZ, dispongan de acceso a/se les proporcione, la siguiente documentación relativa a materiales informativos sobre seguridad:

- Materiales informativos sobre seguridad para el profesional sanitario
- Materiales informativos sobre seguridad para el paciente
- **Los materiales informativos sobre seguridad para el profesional sanitario** deberán incluir:
 - Ficha Técnica.
 - Guía para el profesional sanitario.
 - Lista de comprobación (*checklist*) para el prescriptor.
 - Tarjeta de información para el paciente.
 - Referencia a la página web donde se encuentran los materiales informativos sobre seguridad y la tarjeta de información para el paciente.
- **La guía para el profesional sanitario** deberá incluir los siguientes elementos clave:
 - Información relevante de los aspectos de seguridad recogidos en las medidas adicionales de minimización de riesgos (aRMM, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, gravedad, intensidad, frecuencia, tiempo hasta la aparición, reversibilidad de las reacciones adversas cuando aplique).
 - Detalles de la población con mayor riesgo para los aspectos de seguridad recogidos en las aRMM (es decir, contraindicaciones, factores de riesgo, incremento del riesgo por interacciones con ciertos medicamentos).
 - Detalles sobre cómo minimizar los aspectos de seguridad recogidos en las aRMM a través de la monitorización y manejo adecuados (es decir, qué hacer, qué no hacer y quién estaría principalmente implicado en función de cada situación, como por ejemplo cuándo limitar o suspender la prescripción/administración, cómo administrar el medicamento, cuándo incrementar/reducir la dosis de acuerdo a los parámetros analíticos, signos y síntomas).
 - Mensaje clave para transmitir como asesoramiento a los pacientes.
 - Instrucciones sobre cómo manejar posibles reacciones adversas.
 - Información sobre los registros BSRBR, ARTIS, RABBIT y BIODABASER y la importancia de contribuir a los mismos.
- **La lista de comprobación (*checklist*) para el prescriptor** deberá incluir los siguientes mensajes clave:
 - Listas de las pruebas analíticas realizadas durante la revisión inicial del paciente.
 - El programa de vacunación tiene que estar completado antes de empezar el tratamiento.
 - Comorbilidades relevantes para las que se aconseja precaución cuando XELJANZ se administra, y condiciones en las que XELJANZ no se debe administrar.
 - Lista de medicación concomitante que no es compatible con el tratamiento con XELJANZ.
 - La necesidad de comentar con los pacientes los riesgos asociados con el uso de XELJANZ, concretamente en lo que se refiere a infecciones, herpes zóster, tuberculosis (TB) y otras infecciones oportunistas, neoplasias malignas, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y alteraciones en las pruebas analíticas.
 - La necesidad de monitorizar cualquier signo y síntoma, así como las alteraciones en las pruebas analíticas para una identificación temprana de los riesgos anteriormente mencionados.

- **La tarjeta de información para el paciente** deberá incluir los siguientes mensajes clave:
 - Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que puedan tratar al paciente en cualquier momento, incluyendo situaciones de urgencia, en la que se indique que el paciente está siendo tratado con XELJANZ.
 - Que el tratamiento con XELJANZ puede aumentar el riesgo de infecciones y de cáncer de piel no melanoma.
 - Que los pacientes deben informar a los profesionales sanitarios si están planificando alguna vacunación o un embarazo.
 - Signos o síntomas de los siguientes aspectos de seguridad y cuándo consultar a un profesional sanitario: infecciones, reactivación del herpes zóster, cáncer de piel no melanoma, aumento de las transaminasas y potencial para una lesión hepática inducida por fármacos, perforación gastrointestinal, enfermedad pulmonar intersticial, incremento de la inmunosupresión cuando se utiliza en combinación con FARMES biológicos y con inmunosupresores incluyendo agentes que disminuyen los linfocitos B, riesgo aumentado de reacciones adversas cuando tofacitinib se administra en combinación con MTX, aumento de la exposición a tofacitinib cuando se administra concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19, efectos sobre el embarazo y el feto, uso durante la lactancia, efectos sobre la eficacia de la vacunación y el uso de vacunas de microorganismos vivos/atenuados.
 - Datos de contacto del médico prescriptor.

- **La página web centralizada** deberá incluir:
 - Los materiales informativos sobre seguridad en formato digital.
 - La tarjeta de información para el paciente en formato digital.

- **Los materiales informativos sobre seguridad para el paciente** deberán incluir:
 - El prospecto de información para el paciente.
 - La tarjeta de información para el paciente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE PARA BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos
tofacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lun., Mar., Miér., Jue., Vie., Sáb., Dom.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película tofacitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene importante información de seguridad que necesita conocer antes de tomar XELJANZ y durante el tratamiento con XELJANZ. Mantenga esta tarjeta de información para el paciente con usted.

Contenido del prospecto

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ
3. Cómo tomar XELJANZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XELJANZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza

XELJANZ es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib. Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

XELJANZ se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis reumatoide no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. XELJANZ también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

Se ha demostrado que XELJANZ reduce el dolor y la hinchazón de las articulaciones y mejora la capacidad de realizar las actividades diarias cuando se administra solo o junto con metotrexato.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ

No tome XELJANZ:

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)
- si está embarazada o en periodo de lactancia

Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELJANZ:

- si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien. XELJANZ puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección
- si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- si tiene problemas en el hígado
- si padece o tiene antecedentes de hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando XELJANZ. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y mientras esté tomando XELJANZ
- si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. XELJANZ puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con XELJANZ. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con XELJANZ, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con XELJANZ
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando XELJANZ
- si ha padecido una inflamación del intestino grueso (diverticulitis) o úlceras en el estómago o los intestinos (ver sección 4)
- si tiene problemas renales
- si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma XELJANZ. Antes de comenzar a tomar XELJANZ, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas
- si tiene intención de someterse a una operación o intervención quirúrgica. Su médico decidirá si se le puede administrar XELJANZ si tiene intención de someterse a una operación o intervención quirúrgica
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto.

Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar XELJANZ, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).

No debe tomar XELJANZ si su recuento de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o su recuento de glóbulos rojos es demasiado bajo. Si es necesario, su médico puede suspender su tratamiento con XELJANZ para reducir el riesgo de infección (recuento de glóbulos blancos) o anemia (recuento de glóbulos rojos).

Su médico también puede realizar otras pruebas, por ejemplo, para controlar los niveles de colesterol en la sangre o vigilar el estado de su hígado. Su médico debe evaluar sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con XELJANZ. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Informe a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

Pacientes asiáticos

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Informe a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.

También puede tener un mayor riesgo de padecer determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

Niños y adolescentes.

No se recomienda el uso de XELJANZ en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y los beneficios de XELJANZ en niños aún no se han establecido.

Otros medicamentos y XELJANZ

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

XELJANZ puede tomarse junto a metotrexato o solo en algunos casos. En general los efectos adversos son menores si XELJANZ se toma solo.

Algunos medicamentos no deben tomarse con XELJANZ. Si se toman con XELJANZ, podrían alterar el nivel de XELJANZ en su cuerpo, y la dosis de XELJANZ podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos (tomados por vía oral) que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como claritromicina y rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol y voriconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de XELJANZ con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, tacrolimus y ciclosporina. El uso de XELJANZ con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

Embarazo y lactancia

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe usar XELJANZ durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma XELJANZ.

Si está tomando XELJANZ y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con XELJANZ.

Conducción y uso de máquinas

XELJANZ no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

XELJANZ contiene lactosa

Este medicamento contiene aproximadamente 59 mg de lactosa en cada comprimido. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. **Cómo tomar XELJANZ**

Este medicamento se lo ha facilitado y supervisado un médico especialista que sabe cómo tratar su problema de artritis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

Intente tomar los comprimidos a la misma hora todos los días (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Su médico puede reducir la dosis si tiene problemas de hígado o riñón, o si le recetan determinados medicamentos. Su médico también puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

XELJANZ es para uso por vía oral. Puede tomar XELJANZ con o sin alimentos.

Si toma más XELJANZ del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, informe **inmediatamente** a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar XELJANZ

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual y continúe como antes.

Si interrumpe el tratamiento con XELJANZ

No deje de tomar XELJANZ sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico inmediatamente.

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen

- fiebre y escalofríos
- tos
- ampollas en la piel
- dolor de estómago
- dolor de cabeza persistente

Los signos de reacciones alérgicas (raras) incluyen

- opresión en el pecho
- sibilancias
- mareo grave o sensación de vértigo
- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- picor o erupción en la piel

Los signos de problemas de estómago (poco frecuentes: úlceras o perforaciones en el estómago o intestino) incluyen

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal
- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

Las úlceras en el estómago o intestino ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que están también en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).

Otros efectos adversos que se han observado con XELJANZ se enumeran a continuación.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): infecciones en las fosas nasales, la garganta o la tráquea (nasofaringitis).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas hepáticas o de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en hígado o músculos) o aumento del colesterol, aumento de peso, dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, esguince de las articulaciones, dolor en los músculos y articulaciones, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), sueño insuficiente, falta de aliento o dificultad para respirar, tos, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): infección de la sangre (sepsis), tuberculosis, infección renal, infección de la piel, infección de las articulaciones, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), deshidratación, desgarramiento muscular, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, sensaciones anormales, congestión sinusal, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, huesos y otros órganos, y otras infecciones inusuales.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de XELJANZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de XELJANZ

- El principio activo es tofacitinib.
- Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa 6cP, dióxido de titanio, macrogol 3350 y triacetina.

Aspecto del producto y contenido del envase

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película son blancos y redondos.

Los comprimidos se presentan en envases tipo blíster unidosis conteniendo 56 comprimidos y en frascos conteniendo 60 o 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Tel: +44 (0)1304 616161

Responsable de la fabricación:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.