

015-22/CNFV/DFV/DNFD

24 de junio de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ARELIS QUINTERO VEGA**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas, encargada



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### SEGUIMIENTO A LOS RIESGOS GRAVES RELACIONADOS A NEOPLASIA MALIGNA, EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y TROMBOSIS CON EL USO DEL PRODUCTO XELJANZ (TOFACITINIB)

EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

En seguimiento a la Nota Informativa de Medicamentos 018-21/CNFV/DFV/DNFD, titulada "Tofacitinib (Xeljanz): Nuevas medidas para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares graves y Neoplasias Malignas", se desea informar en base a los resultados finales del ensayo clínico de seguridad obligatorio finalizado posterior a la comercialización, Oral Surveillance (A3921133;NCT02092467), sobre el aumento de la mortalidad de todas las causas, neoplasia malignas, efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) y trombosis en pacientes tratados con Xeljanz/ Xeljanz XR en comparación con pacientes tratados con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), y para informar una revisión de la "Indicación y el uso" en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) y Artritis Psoriásica activa (PsA).

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de la JAK. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activas por las interleucinas y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. El Xeljanz/Xeljanz XR (Tofacitinib) está aprobado para adultos con Artritis Reumatoide (AR) activa de moderada a grave, Artritis Psoriásica Activa (PsA), Colitis Ulcerativa (CU) de moderada a grave en adultos.<sup>1</sup>

La información para prescribir se ha actualizado de la siguiente manera:

- ✚ **Indicaciones y uso:** se realizaron revisiones para requerir pacientes que tengan una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores de TNF para la AR y las PsA.
- ✚ **Advertencia y Precauciones:** se le agrego ECAM y se revisaron mortalidad, Neoplasia Maligna y Trastornos linfoproliferativos y trombosis.
- ✚ **Estudios Clínicos:** se agregó el Estudio de Seguridad Oral Surveillance con resultados de cada uno de los criterios de valoración coprimarios y otros criterios de valoración.

#### Riesgos graves con el uso de Xeljanz/ Xeljanz XR

Estos incluyen infecciones graves, mortalidad, malignidad, eventos cardiovasculares adversos mayores y trombosis.

El **recuadro de advertencia** se actualizó para incluir eventos cardiovasculares adversos mayores y se revisó la mortalidad, neoplasias malignas y trombosis, de la siguiente manera:

## **MORTALIDAD**

En un estudio de seguridad aleatorizado, a gran escala, posterior a la comercialización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se comparó **Xeljanz 5mg** dos veces al día o **Xeljanz 10mg** dos veces al día con los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), se observó una mayor tasa de mortalidad de todas las causas, incluida la muerte cardiovascular súbita, con Xeljanz 5mg dos veces al día o Xeljanz 10mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de Xeljanz 10mg dos veces al día para el tratamiento de AR o PsA.

## **NEOPLASIAS MALIGNAS**

Se han producido neoplasias malignas, incluidos linfomas y tumores sólidos, en pacientes tratados con Xeljanz y otros inhibidores de la quinasa de Janus utilizados para tratar afecciones inflamatorias. En pacientes con AR, se observó un mayor índice de Neoplasias Malignas (excluyendo Cáncer de piel no Melanoma [CPNM]) en pacientes tratados con Xeljanz 5mg dos veces al día o Xeljanz 10mg dos veces al día en comparación con los bloqueadores del TNF.

Se observaron linfomas y cánceres de pulmón en un índice mayor en pacientes tratados con Xeljanz 5mg dos veces al día o Xeljanz 10mg dos veces al día en pacientes con AR en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que son fumadores actuales o pasados se encuentran en un riesgo adicional mayor.

El **Trastorno Linfoproliferativo** posterior al trasplante asociado con el virus de Epstein Barr se ha observado en un índice mayor en pacientes con trasplante renal tratados con Xeljanz y medicamentos inmunosupresores concomitantes.

## **PRINCIPALES EFECTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES (ECAM)**

Los pacientes con AR de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, tratados con Xeljanz 5mg dos veces al día o Xeljanz 10mg dos veces al día, presentaron un índice mayor de efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio, infarto y accidente cerebrovascular), en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que son fumadores actuales o pasados se encuentran en un riesgo adicional mayor. Interrumpa Xeljanz en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un derrame cerebral.

## **TROMBOSIS**

Se ha producido trombosis, incluida la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la trombosis arterial en pacientes tratados con Xeljanz y otros inhibidores de la quinasa de Janus utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Muchos de estos efectos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los pacientes con AR de 50 años y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con Xeljanz 5mg dos veces al día o Xeljanz 10mg dos veces al día en comparación con los bloqueadores del TNF presentaron un aumento observado en la incidencia de estos efectos.

**Evite Xeljanz/ Xeljanz XR en pacientes de riesgo. Suspenda Xeljanz/ Xeljanz XR y evalúe de inmediato a los pacientes con síntomas de trombosis.**

Las advertencias y precauciones se han actualizado de manera similar.

Se han revisado INDICACIONES Y USO para AR y PsA, con el propósito de informar que Xeljanz está indicado de la siguiente manera:

- ✚ **Artritis reumatoide:** Xeljanz/ Xeljanz XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF. *Limitaciones de uso:* No se recomienda el uso de Xeljanz/ Xeljanz XR en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos o inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.
- ✚ **Artritis psoriásica:** Xeljanz/ Xeljanz XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF. *Limitaciones de uso:* No se recomienda el uso de Xeljanz/ Xeljanz XR en combinación con FARME biológicos o inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### **Recomendaciones para el médico**

- ✚ Tome en cuenta los beneficios y riesgos para el paciente por individual antes de iniciar o continuar la terapia con Xeljanz/ Xeljanz XR, particularmente en pacientes que son fumadores actuales o pasados, aquellos con otros factores de riesgo cardiovascular, aquellos que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento, y aquellos con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito.
- ✚ Reserve Xeljanz/ Xeljanz XR para el tratamiento de AR y PsA en pacientes que tienen una respuesta inadecuada o que son intolerantes a uno o más bloqueadores del TNF.
- ✚ Recomiende a los pacientes sobre los beneficios y riesgos de Xeljanz/ Xeljanz XR. Anime a los pacientes a leer la Guía del medicamento que reciben con cada receta, donde se indican los riesgos de seguridad y ofrece otra información importante.
- ✚ Comunique a los pacientes que Xeljanz/ Xeljanz XR puede aumentar su riesgo de ciertos tipos de cáncer y se han observado Linfomas y otros tipos de cáncer en pacientes que toman Xeljanz. Indiquen a los pacientes que comuniquen a su proveedor de atención médica si alguna vez han tenido algún tipo de cáncer.
- ✚ Comunique a los pacientes que Xeljanz/ Xeljanz XR puede aumentar su riesgo de ECAM definido como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Informe a todos los pacientes, especialmente a los fumadores actuales o pasados o a los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, que estén alerta ante el desarrollo de signos y síntomas de eventos cardiovasculares. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de los eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que sucedan. Descontinúe Xeljanz/ Xeljanz XR en pacientes que hayan sufrido infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular.
- ✚ Evite Xeljanz/ Xeljanz XR en pacientes que puedan tener un mayor riesgo de trombosis. Descontinúe y evalúe de inmediato a los pacientes con síntomas de trombosis. Aconseje a los pacientes que dejen de tomar Xeljanz/ Xeljanz XR y que llamen a su proveedor de atención médica de inmediato si experimenta cualquier síntoma de trombosis (dificultad respiratoria, dolor en el pecho que empeora con la respiración, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en la pierna, enrojecimiento o piel decolorada en la pierna o el brazo afectado).

### **Situación en Panamá:**

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados las siguientes presentaciones del producto Xeljanz:

<b>Nombre comercial</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Registro Sanitario</b>
Xeljanz® 5mg tabletas recubiertas	Pfizer INC	87407
Xeljanz® 10mg tabletas recubiertas	Pfizer INC	100784

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido cuarenta y un (41) notificaciones de sospecha de reacciones adversas asociadas al principio activo **Tofacitinib (Xeljanz)**; sin embargo, ninguna asociada a neoplasia malignas, efectos cardiovasculares adversos mayores, ni trombosis.

### **Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de Tofacitinib, la cual se encuentran publicada en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>. Las mismas son las siguientes:

- Nota 018-21/CNFV/DFV/DNFD del 11 de octubre de 2021, titulada "Tofacitinib (Xeljanz): Nuevas medidas para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares graves y Neoplasias Malignas".
- Nota 004-21/CNFV/DFV/DNFD del 11 de marzo del 2021, titulada "Resultados iniciales de ensayo de seguridad encuentra riesgo de eventos adversos cardiovasculares importantes y neoplasias con el uso de Xeljanz, Xeljanz XR (Tofacitinib)".
- Nota 042-20/CNFV/DFV/DNFD del 17 de octubre del 2020, titulada "Evaluación del riesgo potencial de coágulos de sangre en las venas profundas (eventos tromboembólicos venosos- ETV) por el uso de Xeljanz y Xeljanz XR (Tofacitinib) y Jakavi (Ruxolitinib)- Inhibidores de Janus Quinasa (JAK)".
- Nota 016-20/CNFV/DFV/DNFD del 18 de mayo del 2020, titulada "Nuevas restricciones de uso para el producto Tofacitinib (Xeljanz)".
- Nota 047-19/CNFV/DFV/DNFD del 10 de julio de 2019, titulada "Recomendaciones a los profesionales de la salud y pacientes en el uso de Xeljanz (Tofacitinib) por motivos de seguridad".
- Nota 038-19/CNFV/DFV/DNFD del 8 de mayo de 2019, titulada "Aumento del riesgo de coagulo sanguíneos en los pulmones y muerte con dosis más altas de Xeljanz (Tofacitinib) para la Artritis Reumatoide".

El Centro Nacional de Farmacovigilancia mantendrá un seguimiento a la información seguridad plasmada en esta nota, y de existir mayor información disponible se comunicará.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net> ).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota informativa.

**Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] <  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf) < [Consulta: 23/06/2022].
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 23/06/22.]
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 23/06/2022.]

-----última línea-----

SL

