

018-21/CNFV/DFV/DNFD  
11 de octubre de 2021.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA LAU**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

**TOFACITINIB (XELJANZ): NUEVAS MEDIDAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS.**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) publicó el 6 de octubre del 2021 la alerta para el producto Tofacitinib (Xeljanz).

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de las quinasas de Janus (JAK), enzimas encargadas de la transducción de la señal intracelular desde los receptores de la superficie celular para ciertas citoquinas y factores de crecimiento, y activadores de la transcripción. Tofacitinib inhibe de manera selectiva el JAK1 y JAK3 lo que reduce las señales de interleuquinas e interferones, modulando así la respuesta inflamatoria e inmune. La Cinasa Janus (inglés: *Janus kinases*, **JAK**) es una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citocinas. Forman parte de vías de transducción de señales destinadas a la regulación de la expresión génica. El Tofacitinib (Xeljanz) está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa.

#### **Revisión de Seguridad**

El estudio ORAL Surveillance ([A3921133](#)) fue un gran ensayo clínico de seguridad clínica, aleatorizado y controlado con activos para evaluar la seguridad de tofacitinib frente a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. En el estudio participaron 4.362 pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En 2018, los hallazgos secundarios de este estudio llevaron a nuevas medidas para minimizar los riesgos de tromboembolismo venoso e infecciones graves y mortales con tofacitinib .

Los criterios de valoración coprimarios del estudio A3921133 fueron los eventos cardíacos adversos mayores y las neoplasias malignas adjudicadas (excluyendo el análisis del cáncer de piel no melanoma).

Las dosis de tofacitinib incluidas en el estudio fueron de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día y los criterios de valoración de estos grupos se compararon con los de los pacientes aleatorizados a los inhibidores del TNF-alfa (etanercept, 50 mg una vez a la semana por vía subcutánea o adalimumab, 40 mg una vez por día la semana por vía subcutánea).

En 2021, los resultados finales del estudio A3921133 mostraron que tofacitinib se asociaba con una mayor incidencia de infarto de miocardio no mortal y neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón y linfoma.

Estos resultados llevaron a una revisión de estos riesgos de tofacitinib y cómo deben minimizarse. Los prescriptores de tofacitinib fueron informados de los resultados finales del ensayo en una carta en marzo de 2021 con una carta adicional con las recomendaciones finales enviadas en julio de 2021. La información del producto y los materiales educativos para profesionales sanitarios y pacientes también se actualizarán con esta información.

### **Riesgo Cardiovascular**

- Un ensayo clínico de seguridad en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (Estudio A3921133) encontró que el inhibidor de JAK tofacitinib se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con los inhibidores de TNF-alfa (etanercept o adalimumab)
- Se identificaron los siguientes factores de riesgo predictivos: edad mayor de 65 años, tabaquismo actual o pasado, historial de diabetes e historial de enfermedad de las arterias coronarias (incluido infarto de miocardio anterior, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable o procedimientos en las arterias coronarias)
- Considerar el uso de tofacitinib solo en pacientes con estos factores de riesgo cardiovascular, independientemente de la indicación, si no se dispone de una alternativa de tratamiento adecuada.

El estudio A3921133 mostró un aumento del infarto de miocardio no mortal en pacientes tratados con tofacitinib (índice de riesgo (HR) para dosis combinadas de tofacitinib versus inhibidores de TNF-alfa 2,20 (IC del 95%: 1,02 a 4,75)). Estos cálculos se basaron en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 60 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

Los factores predictivos para el desarrollo de infarto de miocardio (fatal y no fatal) se identificaron utilizando un modelo de Cox multivariado con selección hacia atrás. Estos factores fueron edad mayor de 65 años, sexo masculino, tabaquismo actual o pasado, historial de diabetes e historial de enfermedad de las arterias coronarias (que incluye infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable o procedimientos anteriores de arterias coronarias).

Los resultados sugieren que estos riesgos están asociados tanto con la dosis de 5 mg dos veces al día como con la dosis de 10 mg dos veces al día (que está aprobada solo en la colitis ulcerosa).

### **Riesgo de Malignidad**

- El mismo ensayo clínico de seguridad en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular (algunos de los cuales también son factores de riesgo de malignidad) encontró que tofacitinib se asoció con un mayor riesgo de neoplasias malignas (con el análisis excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM]), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en comparación con inhibidores de TNF-alfa.
- Se identificaron los siguientes factores de riesgo predictivos: edad mayor de 65 años y tabaquismo actual o pasado.
- Considerar solo el uso de tofacitinib en pacientes con estos y otros factores de riesgo de malignidad (antecedentes actuales o previos de malignidad diferente al CPNM tratado con éxito), independientemente de la indicación, si no se dispone de un tratamiento alternativo adecuado.

El estudio A3921133 mostró un aumento de las neoplasias malignas (excluyendo el análisis el cáncer de piel no melanoma), en particular el cáncer de pulmón y el linfoma, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores de TNF-alfa (CRI para dosis combinadas de tofacitinib 1,48 (IC del 95%: 1,04 a 2,09).

Estos cálculos se basaron en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento hasta el final del estudio.

Los factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se identificaron utilizando un modelo de Cox multivariado con selección hacia atrás. Se trataba de personas mayores de 65 años y fumadoras actuales o pasadas.

También se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

Los resultados sugieren que estos riesgos están asociados tanto con la dosis de 5 mg dos veces al día como con la dosis de 10 mg dos veces al día (que está aprobada solo en la colitis ulcerosa).

El cáncer de piel no melanoma se informó anteriormente en pacientes tratados con tofacitinib y se incluyó en la información del producto antes de esta revisión. El riesgo puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

### **Antecedentes, incluidas las indicaciones completas de tofacitinib**

Tofacitinib (Xeljanz) es un inhibidor de JAK que se autorizó por primera vez en la Unión Europea en marzo de 2017. Está autorizado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide activa de moderada a grave en combinación con metotrexato (a menos que no se tolere o sea inapropiado) en adultos que han respondido inadecuadamente o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)
- Artritis psoriásica activa en combinación con metotrexato, en adultos que han respondido inadecuadamente o que son intolerantes a uno o más FARME
- Colitis ulcerosa activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido la respuesta o han sido intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico.

El tofacitinib también está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [RF +] o negativo [RF-] y oligoartritis extendida) y la artritis psoriásica juvenil (APs), en combinación con metotrexato (a menos que no se tolere o sea inapropiado), en pacientes de 2 años de edad o más, que han respondido inadecuadamente a la terapia previa con FARME.

De acuerdo con los hallazgos previos del estudio A3921133, tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso, independientemente de la indicación y la dosis.

### **Recomendaciones para los profesionales de la salud**

Luego de evaluar los resultados de los estudios desarrollados al producto tofacitinib, se recomienda que no debe administrarse a:

- \* Pacientes mayores de 65 años (debido a que tienen mayor riesgo de infecciones graves excepto cuando no exista un tratamiento alternativo),
- \* A personas que fumen o hayan fumado anteriormente,
- \* A personas con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (independiente de la dosis)
- \* A personas con factores de riesgo cardiovascular (como diabetes o enfermedad de las arterias coronarias) o malignidad, a menos que no existan alternativas de tratamiento adecuadas.

## **Situación en Panamá**

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido varias notificaciones de sospecha de reacciones adversas del medicamento tofacitinib. Sin embargo, por falta de información relevante, no se ha podido establecer la relación causal entre el medicamento con los eventos cardiovasculares adversos graves y neoplasias malignas objeto de esta nota de seguridad.

Sin embargo, se han emitido las siguientes notas de seguridad:

- Nota de Seguridad de Medicamentos N° 004-21/CNFV/DNFD: "Resultados iniciales de ensayo de seguridad encuentra riesgo de eventos adversos cardiovasculares importantes y neoplasias con el uso de Xeljanz, Xeljanz XR (Tofacitinib)" del 11 de marzo de 2021.
- Nota de Seguridad de Medicamentos N° 042-20/CNFV/DFV/DNFD 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) del 17 de octubre de 2020.
- Nota de Seguridad de Medicamentos N° 016-20/CNFV/DNFD: "Nuevas restricciones de uso para el producto Tofacitinib (Xeljanz)" del 18 de mayo de 2020.
- Nota de Seguridad de Medicamentos N° 047/CNFD/DFV/DNFD del 10 de Julio de 2019.

## **Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:**

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada en esta nota de seguridad. A los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Al informar, proporcione la mayor cantidad de información relevante posible, entre ellas la información sobre el número de lote, fechas del tratamiento, el historial médico, descripción de los medicamentos concomitantes, las fechas de inicio y finalización de la reacción adversa y la marca del producto.

Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan tofacitinib que actualicen la información sobre los riesgos y las características de las reacciones adversas no esperadas objeto de esta nota de seguridad. Esta información, también debe estar en los insertos donde se describen las características del tofacitinib y los Folletos de información para el paciente.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)).

## **Fuentes Bibliográficas:**

- Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHA) [ en línea] <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tofacitinib-xeljanzv-new-measures-to-minimise-risk-of-major-adverse-cardiovascular-events-and-malignancies> >< [Consultada: 11 /10/2021]>.

- <https://www.chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.aemps.gob.es%2FmedicamentosUsoHumano%2FinformesPublicos%2Fdocs%2FIPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf> >< [Consultada: 11/10/2021]>.
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [ en línea < [Consultada: 11/10/2021]>.

**PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.**

-----Última Línea-----

---aqv