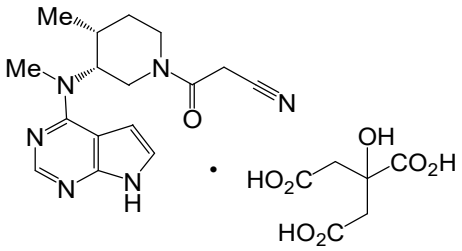
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ® 5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de 5 mg contiene 8,078 mg de citrato de tofacitinib equivalentes a 5 mg de la base libre del principio activo farmacéutico de tofacitinib.

El citrato de tofacitinib (CP-690,550-10) posee un peso molecular de 504,5 daltons o 312,4 daltons, para la base libre de tofacitinib (CP-690,550). La fórmula molecular del citrato de tofacitinib es $C_{16}H_{20}N_6O \bullet C_6H_8O_7$ y a continuación se presenta su estructura química:



Excipientes con efectos conocidos:

Cada tableta recubierta de XELJANZ® 5 mg también contiene 61,307 mg de lactosa monohidrato. Para obtener una lista completa de los excipientes, ver Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta.

4. DATOS CLÍNICOS

Toda la información proporcionada en esta sección para las indicaciones de artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (PsA) y espondilitis anquilosante (EA) activa aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

4.1. Indicaciones clínicas

Artritis Reumatoidea

XELJANZ® (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR) de moderada a gravemente activa que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Artritis Psoriásica

XELJANZ® (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante

XELJANZ® (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

4.2. Posología y vía de administración

Posología

No se investigó XELJANZ® y su administración debe evitarse junto con los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), los antagonistas del IL-1R, los antagonistas del IL-6R, los anticuerpos monoclonales antiCD20, los antagonistas de la IL-17, los antagonistas de la IL-12/IL23, las antiintegrinas, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes como la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus, debido a un posible aumento de la inmunosupresión y un aumento del riesgo de infección.

El tratamiento con XELJANZ® se debe interrumpir si un paciente presenta una infección grave, hasta que la infección esté controlada.

Método de administración

XELJANZ® se administra por vía oral con o sin alimentos.

Posología para Artritis Reumatoidea

XELJANZ® puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros DMARD no biológicos.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento de 10 mg administrados dos veces al día sobre la base de la respuesta clínica.

En general, utilice la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Posología para Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDsc).

Posología para Espondilitis anquilosante

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

Cambio de XELJANZ® 5 mg a XELJANZ® XR 11 mg para las posologías de Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 5 mg.

Ajustes de la dosis debido a anormalidades del laboratorio (ver Sección 4.4).

Podrá requerirse el ajuste de la dosis o la interrupción de la administración para tratar las anormalidades del laboratorio relacionadas con la dosis, incluida la linfopenia, la neutropenia y la anemia, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3, a continuación.

No se recomienda iniciar un tratamiento con XELJANZ® en los pacientes con un conteo de linfocitos menor que 500 células/mm^3.

Tabla 1: Ajustes de la dosis para la linfopenia

Conteo de linfocitos bajo [ver Advertencias y precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
Conteo de linfocitos ≥500	Mantenga la dosis.
Conteo de linfocitos <500 (confirmado por pruebas repetidas)	Interrumpa el tratamiento con XELJANZ®.

No se recomienda iniciar un tratamiento con XELJANZ® en los pacientes con un conteo de neutrófilos absoluto (ANC) <1.000 células/mm^3.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para la neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo [ver Advertencias y precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
ANC >1.000	Mantenga la dosis
ANC 500-1.000	Para las disminuciones persistentes en este intervalo, reduzca la dosis de XELJANZ® o interrumpa su administración hasta que el ANC sea >1.000. Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el ANC sea >1.000, reanudar XELJANZ® 5 mg dos veces al día.
ANC <500 (confirmado por pruebas repetidas)	Interrumpa el tratamiento con XELJANZ®.

No se recomienda iniciar un tratamiento con XELJANZ® en los pacientes con una hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la dosis para la anemia

Valor de hemoglobina bajo [ver Advertencias y precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de laboratorio (g/dL)	**Recomendación**
Disminución ≤2 g/dL y ≥9,0 g/dL	Mantenga la dosis.
Disminución >2 g/dL o <8,0 g/dL (confirmado por pruebas repetidas)	Interrumpa la administración de XELJANZ® hasta que se normalicen los valores de la hemoglobina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Si la dosis es de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa de XELJANZ® es 5 mg una vez al día (ver Secciones 4.4 y 5.2). Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoidea

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo, pero no limitado a, los pacientes sometidos a hemodiálisis) (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica
No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo, pero no limitado a, los pacientes sometidos a hemodiálisis) (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Espondilitis anquilosante
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo, pero no limitado a, los pacientes sometidos a hemodiálisis) (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Si la dosis es de XELJANZ® 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es 5 mg una vez al día.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoidea
No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve.

XELJANZ® no se debería administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces por día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.
No se debe administrar XELJANZ® a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Espondilitis anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

XELJANZ® no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante Tratados con Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de XELJANZ® 5 mg dos veces por día, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol), la dosis recomendada de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoidea

La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces por día, en los pacientes tratados con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol). La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces por día en los pacientes tratados con uno o más medicamentos concomitantes que provoquen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol).

Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que provoquen tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como en una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., Fluconazol).

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que provoquen tanto una inhibición moderada de CYP3A4 como una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante Tratados con Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP (p.ej., rifampicina) puede provocar una pérdida o reducción de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de XELJANZ® en niños (desde recién nacidos hasta menores de 18 años) no han sido establecidas.

4.3. Contraindicaciones

Contraindicado en niños, desde neonatos hasta menores de 18 años.

Contraindicado en embarazo o cuando se sospeche su existencia y en lactancia.

Hipersensibilidad al principio activo o excipientes de la fórmula.

4.4. Advertencias y precauciones especiales

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Infecciones graves

Se han informado infecciones graves, e incluso mortales, provocadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas, en pacientes tratados con agentes inmunomoduladores, como los DMARD biológicos y XELJANZ®. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con XELJANZ® incluyen: neumonía, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. Entre las infecciones oportunistas informadas en relación con XELJANZ®, se hallan: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococos, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidérmico, infección por citomegalovirus, infecciones por virus BK y listeriosis. Algunos pacientes se presentaron con enfermedad diseminada en lugar de localizada y pacientes con artritis reumatoidea, en general, se trataban con inmunomoduladores concomitantes como metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoidea, podrían predisponerlos a infecciones. También pueden aparecer otras infecciones graves, no informadas en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis).

En un gran estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS, por sus siglas en inglés) aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento dependiente de la dosis de las infecciones graves en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Sección 5.1). Algunas de estas infecciones graves causaron la muerte. En el estudio también se reportaron infecciones oportunistas.

No se debe iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ®, deben evaluarse los riesgos y los beneficios del tratamiento en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis, o bien, en aquellos con antecedentes de infección oportunista o grave, o quienes residieron o hayan viajado a áreas de tuberculosis o de micosis endémicas; o quienes padecen enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones.

Se debe seguir de cerca a los pacientes respecto de la presentación de signos y síntomas de infección, durante y después del tratamiento con XELJANZ®. El tratamiento con XELJANZ® se debe interrumpir si el paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ® debe someterse de inmediato a una evaluación diagnóstica completa adecuada para un paciente inmunocomprometido. Debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano adecuado y se debe monitorear de cerca al paciente.

Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y diabéticos en general, se debe tener precaución con el tratamiento de pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ®, un inhibidor de la cinasa Jano (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización, aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis

Se debe evaluar y analizar a los pacientes en busca de una infección activa o latente anterior y, según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ®.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriano antes de administrar XELJANZ®.

También habrá que tener en cuenta el tratamiento antituberculoso antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en quienes no es posible confirmar un adecuado ciclo de tratamiento y en los pacientes con un análisis negativo para la tuberculosis latente, pero que poseen factores de riesgo de infectarse de tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a tomar una decisión acerca de si se debe comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe seguir de cerca a los pacientes respecto del desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral con el tratamiento con DMARD y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (p.ej., herpes zóster) en estudios clínicos con XELJANZ®. En un gran estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de los episodios de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Sección 5.1). Se han informado casos poscomercialización de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto del XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para la hepatitis B o C se excluyeron de los ensayos clínicos. La detección de hepatitis viral se debe realizar según las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes tratados con XELJANZ® en ensayos clínicos y en reportes poscomercialización. En un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o inhibidores del TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). Muchos de estos eventos de EP fueron graves y tuvieron como resultado la

muerte. En este estudio, los eventos de EP se reportaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (ver Secciones 4.8 y 5.1).

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento de este estudio (ver Sección 5.1).

Se debe evaluar a los pacientes para detectar factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. XELJANZ® debe administrarse con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo de TEV (p. ej., antecedentes de trombosis). Se debe evaluar con urgencia a los pacientes con signos y síntomas de TEV. Se debe interrumpir el tratamiento con tofacitinib en pacientes en los que se sospecha TEV, independientemente de la dosis o la indicación.

Eventos cardiovasculares adversos mayores (incluyendo el infarto de miocardio)
En un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los cuales fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o con un inhibidor del TNF. En los tres grupos de tratamiento en este estudio se observaron eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), incluyendo infarto de miocardio. Se observó un aumento de los infartos de miocardio no mortales en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). Los ECAM, incluyendo episodios de infarto de miocardio, fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (p. ej., antecedentes de ASCVD). Se debe completar una evaluación riesgo-beneficio individualizada en pacientes con estos factores de riesgo antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento (ver Sección 5.1).

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas.

Se observó un aumento en las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1). Las neoplasias malignas, excluyendo el CPNM, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, y en pacientes fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado. Se debe tener precaución al tratar a pacientes de 65 años y mayores, pacientes fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y a pacientes con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento (ver Sección 5.1).

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ® y en pacientes tratados con XELJANZ® en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1). Los pacientes con artritis reumatoidea, particularmente aquellos con la enfermedad altamente activa y pacientes con psoriasis, pueden tener un riesgo mayor (de hasta varias veces) que la población general de desarrollar linfoma. El rol de XELJANZ® en el desarrollo del linfoma es incierto.

Se han observado cánceres de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron cánceres de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). De los 30 cánceres de pulmón reportados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos dos fueron en pacientes que eran fumadores en ese momento o lo fueron en el pasado. Los pacientes con AR pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otros tumores malignos en los estudios clínicos y en el entorno poscomercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, y cáncer de páncreas.

Se desconoce el rol del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y el curso de las neoplasias malignas.

A continuación, se presentan las recomendaciones en relación con el cáncer de piel no melanoma.

Artritis Reumatoidea

En estudios clínicos controlados de Fase 3 con pacientes con artritis reumatoidea, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes tratados con XELJANZ®/XELJANZ® más DMARD, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en el grupo tratado con placebo/placebo más DMARD y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. 3.800 pacientes (3.942 pacientes-años de observación) se trataron con XELJANZ® durante un máximo de 2 años, mientras que 681 pacientes (203 pacientes-años de observación) se trataron con placebo durante un período máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para las neoplasias malignas y linfoma fue de 0,66 y 0,13 eventos cada 100 pacientes-años, respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4.867 pacientes), en estudios de artritis reumatoidea, la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos cada 100 pacientes-años, respectivamente, un valor coherente con la tasa observada en el período controlado.

En un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ® en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-años de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-años) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-años)

en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-años en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-años.

Espondilitis anquilosante
En la población de seguridad combinada compuesta por 1 ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-años de observación).

Cáncer de piel no melanoma

Se han reportado cánceres de piel no melanoma (CPNMs) en pacientes tratados con XELJANZ®. También se reportaron CPNMs en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento de los CPNMs en general, incluyendo carcinomas de células escamosas cutáneas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda un examen periódico de la piel para pacientes con un aumento en el riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 4 en Sección 4.8).

Perforaciones gastrointestinales

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los ensayos clínicos realizados incluyendo un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1). Se desconoce cuál es el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue de 0,11 eventos cada 100 pacientes-años con el tratamiento con XELJANZ®. Pacientes con artritis reumatoidea que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando medicamentos

concomitantes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticosteroides. La contribución relativa de estos medicamentos concomitantes vs. XELJANZ® respecto al desarrollo de perforaciones gastrointestinales no es conocida. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años con la terapia con XELJANZ®. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-años de observación).

XELJANZ® debe administrarse con precaución en los pacientes que puedan tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Se debe evaluar de inmediato a los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales, a fin de lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ® en estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

En estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia para fracturas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo fueron de 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 PY (pacientes-años, por sus siglas en inglés), respectivamente.

En un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con XELJANZ® e inhibidores del TNF (ver Sección 5.1).

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos para fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes en tratamiento con corticosteroides.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad al medicamento en pacientes que se encontraban recibiendo XELJANZ®. Algunos eventos fueron graves. Varios de estos eventos se presentaron en pacientes con antecedentes de alergias múltiples. Si ocurre una reacción grave de hipersensibilidad, interrumpa la administración de tofacitinib rápidamente mientras evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de laboratorio

Linfocitos

Los conteos de linfocitos <500 células/mm^3 se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ® en los

pacientes con un conteo de linfocitos bajo (es decir, <500 células/mm^3). En los pacientes que presentan un conteo de linfocitos absoluto confirmado <500 células/mm^3, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos se deben controlar en el período basal y cada 3 meses a partir de entonces. Para las modificaciones recomendadas basadas en los conteos de linfocitos, ver Sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2.000 células/mm^3) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ® en los pacientes con un conteo de neutrófilos bajo (es decir, ANC <1.000 células/mm^3). Para los pacientes que toman XELJANZ® 5 mg dos veces al día que desarrollan un ANC persistente de 500 a 1.000 células/mm^3, interrumpa la administración de XELJANZ® hasta que el ANC sea >1.000 células/mm^3. En los pacientes que presentan un conteo de neutrófilos absoluto confirmado <500 células/mm^3, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos se deben controlar al comienzo y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina

No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ® en los pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en los pacientes que presentan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen en >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina se debe controlar al comienzo y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos como el colesterol total, el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y el colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad). Los efectos máximos se observaron generalmente en el plazo de 6 semanas. También se reportaron aumentos del colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

La evaluación de los parámetros lipídicos debería realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después de comenzar el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes se deben tratar según las pautas clínicas (p.ej., National Cholesterol Educational Program [Programa Educativo Nacional sobre el Colesterol]) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y el colesterol LDL asociados con el XELJANZ® podrían disminuir a los valores previos al tratamiento con estatinas.

Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes

Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con XELJANZ® en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que se produzca hipoglucemia.

Vacunaciones

No existen datos sobre la transmisión secundaria de la infección a través de vacunas vivas en pacientes tratados con XELJANZ®. No se aconseja administrar vacunas vivas en forma concomitante con XELJANZ®. Antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ®, se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con el esquema de vacunación de acuerdo con las pautas de inmunización actuales. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación simultánea con la influenza y las vacunas de polisacáridos de neumococo en pacientes con artritis reumatoidea iniciando tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (≥ aumento de 4 veces en ≥2 de 3 antígenos) en el tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (≥ aumento de 2 veces en ≥6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con monoterapia de tofacitinib (62%) y la monoterapia de metotrexato (62%) comparados a placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron ambos tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Un estudio separado de la vacuna evaluó la respuesta humoral a la vacunación simultánea con la influenza y las vacunas de polisacáridos de neumococo en pacientes que recibieron 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más de 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a vacunas contra influenza y neumococo. En consistencia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib y MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacunación polisacárida neumocócica, en comparación con la monoterapia de tofacitinib (66% vs 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG antiVZV ≥1,5 en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivaricela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivaricela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces por día, en pacientes con insuficiencia renal grave. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación, ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina (estimada por la ecuación de Cockroft-Gault) <40 mL/min (ver Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ® no debería superar los 5 mg dos veces por día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación, ver Sección 4.2.

El tratamiento con XELJANZ® no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ® en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en pacientes con serología positiva para el VHB o el VHC.

Combinación con otros tratamientos

Artritis Reumatoidea

No se investigó XELJANZ® y su administración debe evitarse en pacientes con AR junto con DMARD biológicos como los antagonistas del TNF, los antagonistas de la IL-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales antiCD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina, debido a un posible aumento de la inmunosupresión y un aumento del riesgo de infección.

Artritis Psoriásica

XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en los ensayos clínicos de XELJANZ®.

Espondilitis anquilosante

No se ha estudiado y no se recomienda el uso de XELJANZ® en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan la administración de XELJANZ®

Como el tofacitinib es metabolizado por la CYP3A4, es probable que haya una interacción con los medicamentos que inhiben o inducen la CYP3A4. La exposición al tofacitinib aumenta con los inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p.ej., ketoconazol) o cuando la coadministración de uno o más medicamentos provoca una inhibición moderada de la CYP3A4 y la inhibición potente de la CYP2C19 (p.ej. fluconazol) (ver Sección 4.2).

La exposición al tofacitinib disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de la CYP (p.ej. rifampicina). Es poco probable que los inhibidores de la CYP2C19 solos o la glucoproteína P alteren en forma considerable la farmacocinética del tofacitinib.

La administración concomitante de metotrexato (15 a 25 mg de MTX, una vez por semana) no tuvo efectos en la farmacocinética del tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, con una dosis única de tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{máx}$ en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de la CYP3A4 y un inhibidor potente de la CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{máx}$ del tofacitinib en un

79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de la CYP3A4, aumentó el ABC del tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{máx}$ del tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de la CYP3A4, aumentó el ABC del tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{máx}$ del tofacitinib en un 17%. No se estudió la combinación de varias dosis de tofacitinib con estos potentes inmunosupresores en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{máx}$ del tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Capacidad de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce de forma considerable la actividad de los medicamentos principales en el ser humano que metabolizan las CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que superan 80 veces la $C_{máx}$ total en el estado de equilibrio de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacciones medicamentosas en seres humanos que demostró la ausencia de cambios en la farmacocinética del midazolam, un sustrato altamente sensible de la CYP3A4, cuando se lo coadministró con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario de $C_{máx}$ de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo un efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato 15 a 25 mg una vez por semana disminuyó el ABC y la $C_{máx}$ del metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El alcance de la disminución en la exposición al metotrexato no garantiza modificaciones de las dosis individualizadas del metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo un efecto en la farmacocinética de la metformina; lo que indica que el tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en los voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoidea y pacientes con psoriasis, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de la CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se prevé que la coadministración con tofacitinib provoque aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de la CYP en los pacientes con artritis reumatoidea y pacientes con psoriasis.

Población Pediátrica

Solo se realizaron estudios en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de XELJANZ® en embarazadas. Se demostró que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que posee efectos en la fertilidad de las ratas hembra, en el parto y en el desarrollo peri o posnatal (ver Sección 5.3). Como medida de precaución, el uso de XELJANZ® durante el embarazo está contraindicado (ver Sección 4.3).

A las mujeres con capacidad reproductiva se les debe recomendar utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ® y, por al menos, 4 semanas después de la administración de la última dosis.

Basado en datos publicados, tofacitinib está presente en la leche humana. La información sobre los efectos de tofacitinib en el lactante amamantado procedente de la bibliografía publicada y de datos posteriores a la comercialización se limita a un pequeño número de casos sin acontecimientos adversos causalmente relacionados. No existen datos sobre los efectos en la producción de leche. Como medida de precaución, el uso de XELJANZ® durante la lactancia está contraindicado (ver Sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios formales sobre los efectos en la capacidad para conducir y operar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Artritis Reumatoidea

Los siguientes datos incluyen 6 estudios controlados, multicéntricos y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, ver Sección 5.1). En estos estudios, se aleatorizó a 3.200 pacientes y se los trató con monoterapia de XELJANZ® en dosis de 5 mg, dos veces por día, (616 pacientes) o 10 mg, dos veces por día, (642 pacientes) y XELJANZ® 5 mg, dos veces por

día, (973 pacientes) o 10 mg, dos veces por día, (969 pacientes) junto con DMARD (incluido el metotrexato).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo abarca a todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos los estudios de fase de desarrollo más temprana) y que luego participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6.194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

Se incluye también la información de seguridad de un estudio grande (N=4.362), aleatorizado, de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (los factores de riesgo CV se definen como tabaquismo actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimientos de revascularización, bypass arterial coronario con injerto, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con la AR, p. ej., nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares) y con una dosis de base estable de metotrexato. La mayoría (más del 90%) de los pacientes tratados con tofacitinib fumadores actuales o que hayan fumado en el pasado tenían una duración del tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir tofacitinib 10 mg de manera abierta dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF fue ya sea etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción de 1:1:1. Los criterios coprimarios de valoración son neoplasia maligna adjudicada (excluido el CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) adjudicados: la incidencia acumulativa y la evaluación estadística de los criterios de valoración tienen enmascaramiento. El estudio fue impulsado por eventos que además requirió el seguimiento de 3 años de mínimo 1.500 pacientes. Se interrumpió el tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día y se cambió a los pacientes a 5 mg dos veces al día debido a la señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. Todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante

XELJANZ® 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio AS-I) y se incluyó en un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis (Estudio AS-II).

El estudio AS-I inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. El estudio AS-I incluyó un período de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg o placebo dos veces al día y un período de tratamiento abierto de 32 semanas en el que todos los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

El estudio AS-II inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. Este ensayo clínico incluyó un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ® 2 mg, 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un período de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, un total de 420 pacientes fueron tratados ya sea con XELJANZ® 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De éstos, 316 pacientes fueron tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, y entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el período combinado doble ciego controlado con placebo, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 187 fueron aleatorizados y tratados con placebo hasta por 16 semanas. Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de cDMARD, AINE o corticosteroides (≤10 mg/día). La población de estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con XELJANZ® incluyó 13 (3,1 %) pacientes de 65 años o mayor y 18 (4,3 %) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

Experiencia de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas más comunes en artritis reumatoidea y artritis psoriásica eran las infecciones graves (ver Sección 4.4).

Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con monoterapia de XELJANZ® o en combinación con DMARD) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a algún tipo de reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% para los pacientes tratados con XELJANZ® y del 3,2% para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más frecuentes que motivaron la interrupción del tratamiento eran el herpes zóster y la neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoidea.

Espondilitis anquilosante

En la espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos un 1 % más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, influenza y fatiga.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas en la Tabla 4 se presentan según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad descendente.

Tabla 4: Reacciones adversas al medicamento de acuerdo con el grupo sistémico con la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia (AR, PsA y EA)[a]

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones Adversas**	**Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)**	**Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)**	**Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)**
Infecciones e Infestaciones	Nasofaringitis	7,1 (Común)	8,0 (Común)	6,7 (Común)
	Infección del tracto urinario	4,9 (Común)	2,6 (Común)	0,7 (Poco común)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Bronquitis	4,4 (Común)	3,6 (Común)	-
	Herpes zóster	3,3 (Común)	1,0 (Común)	-
	Influenza	2,2 (Común)	1,2 (Común)	3,7 (Común)
	Sinusitis	2,1 (Común)	2,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Faringitis	2,0 (Común)	2,6 (Común)	0,7 (Poco común)
	Neumonía	1,4 (Común)	0,6 (Poco Común)	-
	Infección viral	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
	Herpes simple	0,7 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
	Gastroenteritis viral	0,2 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-
	Celulitis	0,8 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-
	Pielonefritis	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
	Diverticulitis	0,2	-	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
		(Poco común)		
	Tuberculosis	0,2 (Poco común)	-	-
	Sepsis	0,09 (Rara)	-	-
	Artritis bacteriana[b]	0,07 (Rara)	-	-
	Meningitis criptocócica[c]	-	-	-
	Infección micobacteriana atípica[c]	-	-	-
	Infección por complejo *Mycobacterium avium*[c]	-	-	-
	Tuberculosis del sistema nervioso central[c]	-	-	-
	Encefalitis[c]	-	-	-
	Fascitis necrotizante[c]	-	-	-
	Bacteriemia[c]	-	-	-
	Bacteriemia estafilocócica[c]	-	-	-
	Neumonía neumocócica[c]	-	-	-
	Urosepsis	0,02 (Rara)	-	-
	Tuberculosis diseminada	0,02 (Rara)	-	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*	0,02 (Rara)	-	-
	Neumonía bacteriana	0,02 (Rara)	-	-
	Infección por citomegalovirus	-	-	-
Neoplasia benigna, maligna y no específica (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma[d]	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Anemia	2,7 (Común)	0,7 (Poco común)	-
	Leucopenia	0,8 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-
	Neutropenia	0,6 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-
	Linfopenia	0,4 (Poco común)	-	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al fármaco[e]	0,9 (Poco común)	0,9 (Poco común)	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia	0,8 (Poco común)	0,6 (Poco Común)	-
	Dislipidemia	1,1 (Común)	0,9 (Poco común)	-
	Deshidratación	0,2	0,3	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
		(Poco común)	(Poco común)	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	1,0 (Común)	0,7 (Poco común)	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5,3 (Común)	5,8 (Común)	1,5 (Común)
	Parestesia	0,6 (Poco común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
Trastornos vasculares	Hipertensión	4,7 (Común)	2,6 (Común)	2,2 (Común)
	Tromboembolismo venoso[f]	0,3 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,6 (Común)	1,2 (Común)	1,5 (Común)
	Disnea	0,7 (Poco común)	1,0 (Común)	-
	Congestión sinusal	0,5 (Poco común)	-	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,3 (Común)	4,1 (Común)	4,5 (Común)
	Náusea	4,1 (Común)	3,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Dispepsia	2,7 (Común)	1,7 (Común)	1,5 (Común)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Vómito	2,1 (Común)	0,4 (Poco común)	-
	Dolor abdominal	1,7 (Común)	1,9 (Común)	-
	Gastritis	1,8 (Común)	1,2 (Común)	-
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,6 (Poco común)	0,4 (Poco común)	0,7 (Poco común)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,9 (Común)	1,3 (Común)	-
	Acné	0,7 (Poco común)	1,1 (Común)	0,0 -
	Prurito	0,5 (Poco común)	0,3 (Poco común)	0,7 (Poco común)
	Eritema	0,3 (Poco común)	0,9 (Poco común)	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	2,9 (Común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Inflamación articular	0,5 (Poco común)	0,4 (Poco común)	0,7 (Poco común)
	Tendinitis	0,4 (Poco común)	-	-
	Dolor musculoesquelético	0,8	0,6	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
		(Poco común)	(Poco común)	
Sistemas generales y reacciones en el sitio de administración	Edema periférico	2,4 (Común)	1,2 (Común)	-
	Fatiga	1,1 (Común)	1,7 (Común)	2,2 (Común)
	Pirexia	1,4 (Común)	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)
Investigaciones	Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea	3,5 (Común)	3,9 (Común)	0,7 (Poco común)
	Aumento de peso	2,2 (Común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Aumento de la gama-glutamil transferasa	1,4 (Común)	1,0 (Común)	1,5 (Común)
	Aumento de colesterol en sangre	0,7 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-
	Aumento de lipoproteínas de baja densidad	0,3 (Poco común)	-	-
	Aumento de enzimas hepáticas	0,9 (Poco común)	-	-
	Aumento de creatinina en sangre	0,7 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
	Aumento en las transaminasas	0,6 (Poco común)	0,1 (Poco común)	1,5 (Común)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Prueba de función hepática anormal	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Esguince de ligamento	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
	Contractura muscular	0,4 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-

RAM = Reacción Adversa al Medicamento; AR = Artritis reumatoide; PsA = Artritis Psoriásica; EA = Espondilitis Anquilosante; CCNM = Cáncer cutáneo no melanomatoso;

a. Las frecuencias están basadas en los datos agrupados de ensayos clínicos de Fase 3 aleatorizados (sin incluir el Estudio A3921133).

b. La frecuencia de la artritis bacteriana se determinó con las frecuencias combinadas de los términos preferidos de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

c. Las RAM sólo se han reportado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por tanto, la frecuencia de estas RAM se estimó en ensayos de Fase 3 aleatorizados.

d. CCNM se identificó como reacción adversa en 2013; CCNM no es un término preferido: la frecuencia se determinó combinando las frecuencias de los términos preferidos de cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

e. Datos de informes espontáneos (se han observado eventos como angioedema y urticaria). Algunos eventos también se observaron en los ensayos clínicos.

f. Tromboembolismo venoso (p. ej., embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana).

- No se observó ningún evento.

Infecciones generales

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 de 6 y 24 meses de duración, las tasas de infecciones en el grupo de monoterapia de XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, (total de 616 pacientes) y 10 mg, dos veces por día, (total de 642 pacientes) fueron de 16,2% (100 pacientes) y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento con DMARDs de base, las tasas de infecciones en el grupo de XELJANZ® más DMARD 5 mg, dos veces por día, (total de 973 pacientes) y 10 mg, dos veces por día, (total de 969 pacientes) fueron

del 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARD (total de 559 pacientes).
Las infecciones informadas con mayor frecuencia eran las infecciones de las vías respiratorias superiores y la nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa global de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo con exposición de todo tipo (total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para las dosis de 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente). Para los pacientes en monoterapia (total de 1.750), las tasas eran de 48,9 y 41,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años para las dosis de 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente. Para los pacientes en tratamiento secundario con DMARD (total de 3.117), las tasas eran de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años para las dosis de 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente.

También se reportaron infecciones en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-años.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6 % y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, entre los 316 pacientes tratados con

XELJANZ® 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1 %.

Infecciones graves

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses de duración, la tasa de infecciones graves en el grupo de monoterapia de XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, era de 1,7 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg, dos veces por día, la tasa fue de 1,6 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años, en el grupo de placebo, la tasa fue de 0 eventos cada 100 pacientes-años y, en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración, las tasas de infecciones graves en los grupos de XELJANZ® más DMARD 5 mg, dos veces por día, y 10 mg, dos veces por día, fueron de 3,6 y 3,4 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años en el grupo de placebo más DMARD.

En la población de seguridad a largo plazo con exposición de todo tipo compuesto por estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas globales de infecciones graves fueron de 2,4 y 3,0 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con XELJANZ® incluyeron: neumonía, herpes zóster e infecciones urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se informaron casos de infecciones oportunistas (ver Sección 4.4).

De los 4.271 pacientes inscritos en los Estudios I a VI, 608 pacientes en total con artritis reumatoidea tenían 65 años y más, entre ellos, 85 pacientes tenían 75 años y más. La frecuencia de infecciones graves en los pacientes de 65 años y mayores tratados con XELJANZ® fue mayor que en los pacientes menores de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de pacientes de edad avanzada en general, hay que tener cautela con el tratamiento de pacientes de edad avanzada.

También se reportaron infecciones graves en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años. En el grupo

con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años (PY).

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones graves fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección grave más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas hubo una infección grave (meningitis aséptica) que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-años.

Reactivación viral

En estudios clínicos con XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una incidencia más alta de herpes zóster que la observada en otras poblaciones. Se reportaron eventos de herpes zóster en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

Tromboembolismo Venoso

Artritis Reumatoidea

Se reportaron eventos de EP y TVP en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

Estudios finalizados de artritis reumatoidea

En el período de 4 a 12 semanas con placebo de los estudios aleatorizados y controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo fueron de 0,00 (0,00; 0,57), 0,00 (0,00; 0,77) y 0,40 (0,01; 2,22) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron 0,00 (0,00; 0,57), 0,21 (0,01; 1,16) y 0,40 (0,01; 2,22) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente

En el período con aleatorización completa de los estudios controlados de 4 semanas a 24 meses, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día fueron de 0,12 (0,02; 0,34) y 0,15 (0,03; 0,44) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,15 (0,04; 0,40) y 0,10 (0,01; 0,36) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo, que incluye la exposición durante los estudios aleatorizados y controlados finalizados y los estudios de extensión abiertos a largo plazo, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día

fueron de 0,12 (0,06, 0,22) y 0,13 (0,08, 0,21) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,17 (0,09, 0,27) y 0,15 (0,09, 0,22) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente.

Artritis Psoriásica

En el período de 3 meses con placebo de los estudios aleatorizados y controlados finalizados de 6 a 12 meses de duración, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo fueron de 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente.

En el período con aleatorización completa de los estudios controlados de 6 a 12 meses finalizados, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día fueron de 0,00 (0,00, 1,83) y 0,00 (0,00, 1,87) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,00 (0,00, 1,83) y 0,51 (0,01, 2,83) pacientes por cada 100 PY, respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo, que incluye la exposición durante los estudios aleatorizados y controlados finalizados y el estudio de extensión abierto a largo plazo en curso, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día fueron de 0,11 (0,00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes por cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,00 (0,00, 0,40) y 0,16 (0,00, 0,87) pacientes por cada 100 PY, respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos controlados aleatorios combinados de Fase 2 y Fase 3, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-años de observación) que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoidea sin tratamiento previo con metotrexato

Estudio VI fue un ensayo clínico controlado con comparador activo en pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato (ver Sección 5.1). La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue consistente con los estudios I-V.

Pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoidea.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoidea donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoidea

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, hubo disminuciones confirmadas en los conteos de linfocitos por debajo de 500 células/mm^3 en el 0,23% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg, dos veces por día, y 10 mg, dos veces por día.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoidea, hubo disminuciones confirmadas en los conteos de linfocitos por debajo de 500 células/mm^3 en el 1,3% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg, dos veces por día, y 10 mg, dos veces por día.

Los conteos de linfocitos confirmados <500 células/mm^3 se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y graves (ver Sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoidea, hubo disminuciones confirmadas en el ANC por debajo de 1.000 células/mm^3 en el 0,08% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg, dos veces por día, y 10 mg, dos veces por día. En los estudios clínicos controlados para la psoriasis, ningún paciente había confirmado los niveles de neutrófilos por debajo de 1.000 células / mm^3 en ninguno de los grupos de tratamiento XELJANZ® ni en el grupo placebo durante las primeras 0 a 12-16 semanas de exposición. No se observaron disminuciones confirmadas en el ANC por debajo de 500 células/mm^3 en ninguno de los grupos de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón de incidencia de las disminuciones confirmadas en el ANC coincidía con el observado en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Análisis de las enzimas hepáticas

Artritis Reumatoidea

Los casos observados de aumentos confirmados en las enzimas hepáticas >3 veces el límite máximo normal (3x LMN) fueron poco comunes. En los pacientes que experimentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de DMARD concomitante, la interrupción del XELJANZ® o la disminución de la dosis de XELJANZ® provocaron una disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, ver Sección 5.1) se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >3x LMN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, ver Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 con tratamiento secundario con DMARD (0 a 3 meses) (Estudios II-V, ver Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST >3x LMN en 0,72%, 0,50% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg, dos veces por día, respectivamente.

Se reportaron elevaciones de ALT y AST en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

Lípidos

Los aumentos en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después de iniciar el tratamiento con XELJANZ® en ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoidea. En este punto temporal, se registraron aumentos que se mantuvieron estables a partir de entonces.

Artritis Reumatoidea
A continuación, se resumen las modificaciones en los parámetros lipídicos desde el período basal y hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoidea:

- Aumento medio del colesterol LDL de un 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, y de un 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg, dos veces por día, en el Mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el Mes 24.

- Aumento medio del colesterol HDL de un 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, y de un 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg, dos veces por día en el Mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el Mes 24.

Se reportaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1).

En pacientes con artritis reumatoidea, la proporción media de colesterol LDL/colesterol HDL y la proporción de apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones del colesterol LDL y ApoB se redujeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

En las poblaciones que participaron de los estudios de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de lípidos se mantuvieron consistentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados.

4.9 Sobredosis
No existe experiencia con sobredosis de XELJANZ®. No existe un antídoto específico para la sobredosis de XELJANZ®. El tratamiento debería ser sintomático y de apoyo. En caso de una sobredosis, se recomienda que el paciente se controle respecto de los signos y los síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que presentan reacciones adversas deberían recibir un tratamiento adecuado.
Los datos farmacocinéticos de una dosis única o máxima de 100 mg en voluntarios sanos indican que más del 95% de la dosis administrada será eliminada en el plazo de 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un potente inhibidor selectivo de la familia JAK de las cinasas con un alto grado de selectividad contra otras cinasas del genoma humano. En los ensayos de la cinasa, el tofacitinib inhibe a JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor grado, a TyK2. En los contextos celulares donde las cinasas JAK envían señales en pares, el tofacitinib inhibe preferentemente la transducción de señales a través de receptores heterodinámicos asociados con JAK3 y/o JAK1 con selectividad funcional sobre los receptores que transducen señales a través de pares de JAK2. Inhibición de JAK1 y JAK3 mediante bloqueos del tofacitinib que transduce señales a través de los receptores gamma comunes que poseen cadenas para varias citocinas, incluida la IL-2, -4,-7,-9,-15 y -21. Estas citocinas son integrales para la activación, la proliferación y la función de los linfocitos, y la inhibición de sus señales podría provocar una modulación de varios aspectos de la respuesta inmunitaria. Además, la inhibición de JAK1 provocará la atenuación de la transducción de señales debido a otras citocinas proinflamatorias como la IL-6 y los interferones Tipo I. A mayores exposiciones, se puede producir la inhibición de la transducción de la eritropoyetina como consecuencia de la inhibición de la transducción de JAK2.

Efecto farmacodinámico

El tratamiento por hasta 6 meses con XELJANZ® se asoció con reducciones dependientes de la dosis de las células asesinas naturales (NK) CD16/56+, con reducciones máximas estimadas entre 8 y 10 semanas después del comienzo del tratamiento. Estos cambios suelen resolverse en el plazo de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los conteos de linfocitos B. Los cambios en los conteos de linfocitos T circulantes y los subtipos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconstantes.

Después del tratamiento a largo plazo (duración mediana del tratamiento con XELJANZ® de, aproximadamente, 5 años), los recuentos de CD4+ y CD8+ presentaron reducciones de las medianas del 28% y 27%, respectivamente, a partir de los valores iniciales. En contraste con la disminución observada después de la dosificación a corto plazo, los recuentos de células asesinas naturales CD16/56+ presentaron una mediana de aumento del 73% a partir del valor inicial. Los recuentos de células CD19+B no presentaron mayores aumentos después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ®. Después de la interrupción temporal del tratamiento, estos cambios volvieron a acercarse a los valores iniciales. No hubo evidencias de aumento del riesgo de sufrir

infecciones graves u oportunistas o herpes zóster cuando se obtenían valores bajos en los recuentos de las células NK, CD4+ o CD8+ o valores altos en los recuentos de células B.

Las modificaciones en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA en el lapso de 6 meses de tratamiento con XELJANZ® en pacientes con artritis reumatoidea fueron pequeñas, no dependían de la dosis y eran similares a los observados con placebo.

Después del tratamiento con XELJANZ® en pacientes con artritis reumatoidea, se observaron descensos rápidos en el nivel de proteína C reactiva (PCR) en suero y los mismos se mantuvieron mientras duró la administración. Los cambios observados en la PCR con el tratamiento con XELJANZ® no se revierten por completo en el plazo de 2 semanas después de la interrupción, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la semivida.

Se han observado cambios similares en las células T, células B y PCR sérica en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

Seguridad Clínica

En un gran estudio abierto PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional y con una dosis estable de metotrexato, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF. En particular, en febrero de 2019, la dosis de tofacitinib en el grupo de tratamiento de 10 mg dos veces al día del estudio se redujo a 5 mg dos veces al día después de que se determinara que la frecuencia de embolismo pulmonar aumentaba en el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día frente al inhibidor del TNF. Además, la mortalidad por todas las causas aumentó en el grupo tratado con tofacitinib 10 mg dos veces al día frente al grupo tratado con el inhibidor del TNF y al grupo tratado con tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los datos finales del estudio, los pacientes del grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se analizaron en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado. A continuación, se presentan los resultados de los datos de seguridad finales del estudio sobre eventos seleccionados.

Mortalidad

Las tasas de incidencia (IR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) para la mortalidad por todas las causas de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento con 5 mg dos veces al día y con 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,50 (0,33; 0,74), 0,80, (0,57; 1,09), 0,65 (0,50; 0,82) y 0,34 (0,20; 0,54) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) para

XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,49 (0,81; 2,74), 2,37 (1,34; 4,18) y 1,91 (1,12; 3,27), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas con la infección para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día), y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02; 0,20), 0,18 (0,08; 0,35), 0,13 (0,07; 0,22) y 0,06 (0,01; 0,17) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29; 5,79), 3,10 (0,84; 11,45) y 2,17 (0,62 y 7,62), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas a eventos cardiovasculares para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,25 (0,13, 0,43), 0,41 (0,25, 0,63), 0,33 (0,23, 0,46) y 0,20 (0,10, 0,36) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,26 (0,55, 2,88), 2,05 (0,96, 4,39) y 1,65 (0,81, 3,34), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas a neoplasias malignas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,10 (0,03, 0,23), 0,00 (0,00, 0,08), 0,05 (0,02, 0,12) y 0,02 (0,00, 0,11) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 4,88 (0,57, 41,74), 0 (0,00, Inf) y 2,53 (0,30, 21,64), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas con otras causas (excluyendo infecciones, eventos cardiovasculares, neoplasias) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02, 0,20), 0,21 (0,10, 0,38), 0,14 (0,08, 0,23) y 0,06 (0,01, 0,17) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29, 5,81), 3,45 (0,95, 12,54) y 2,34 (0,67 y 8,16), respectivamente.

En otros estudios clínicos de XELJANZ®, las tasas de incidencia de mortalidad por todas las causas en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día no han sido más altas que las tasas en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Las tasas de mortalidad en pacientes tratados con XELJANZ® son similares a las reportadas para pacientes con AR, PsA y EA tratados con terapias biológicas.

Infecciones

Las IR (IC del 95%) para todas las infecciones para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 41,74 (39,21, 44,39), 48,73 (45,82, 51,77), 45,02 (43,10, 47,01) y 34,24 (32,07, 36,53) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,20 (1,10, 1,31), 1,36 (1,24, 1,49) y 1,28 (1,18, 1,38), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para infecciones graves para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23), 3,24 (2,89, 3,62) y 2,44 (2,02, 2,92) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,17 (0,92, 1,50), 1,48 (1,17, 1,87) y 1,32 (1,07, 1,63), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para infecciones oportunistas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,76 (0,54, 1,04), 0,91 (0,66, 1,22), 0,84 (0,67, 1,04) y 0,42 (0,26, 0,64) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,82 (1,07, 3,09), 2,17 (1,29, 3,66) y 1,99 (1,23, 3,22), respectivamente. La mayoría de las infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento con XELJANZ® fueron infecciones oportunistas por herpes zóster; también se reportó un número limitado de eventos con tuberculosis. Excluidas las infecciones oportunistas por herpes zóster y tuberculosis, las IR (IC del 95%) para todas las demás infecciones oportunistas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10

mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02, 0,20), 0,14 (0,06, 0,30), 0,11 (0,05, 0,20) y 0,06 (0,01, 0,17) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29, 5,82), 2,40 (0,62, 9,29) y 1,84 (0,51, 6,59), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para herpes zóster (incluye todos los eventos de herpes zóster) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57), 3,84 (3,45, 4,26) y 1,18 (0,90, 1,52) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para herpes zóster con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 3,17 (2,36, 4,27), 3,33 (2,48, 4,48) y 3,25 (2,46, 4,29), respectivamente.

Infecciones graves de un estudio de seguridad no intervencionista posterior a la aprobación

Los datos de un estudio de seguridad no intervencionista posterior a la aprobación que evaluó tofacitinib en pacientes con AR de un registro (US Corrona) mostró que se observó una tasa de incidencia de infección grave numéricamente más alta para las tabletas de liberación prolongada de 11 mg administradas una vez al día que para las tabletas recubiertas de 5 mg administradas dos veces al día. Las tasas de incidencia brutas (IC del 95 %) (es decir, no ajustadas por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93, 5,69) y 2,78 (1,74, 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71. (3,08, 6,91) y 2,79 (2,01, 3,77) pacientes con eventos por 100 pacientes-años en los grupos de tabletas de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y tabletas recubiertas de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos no ajustado fue de 1,30 (IC del 95 %: 0,67, 2,50) a los 12 meses y de 1,93 (IC del 95 %: 1,15, 3,24) a los 36 meses para la dosis de 11 mg en tableta de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg en tableta recubierta dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con eventos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y un tiempo de seguimiento limitado disponible en el grupo de dosis de 11 mg en tableta de liberación prolongada una vez al día después de 24 meses.

Tromboembolismo

Tromboembolismo venoso

Las IR (IC del 95%) para TEV para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al

día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,33 (0,19, 0,53), 0,70 (0,49, 0,99), 0,51 (0,38, 0,67) y 0,20 (0,10, 0,37) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para TEV con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,66 (0,76, 3,63), 3,52 (1,74, 7,12) y 2,56 (1,30, 5,05), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para EP para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,17 (0,08, 0,33), 0,50 (0,32, 0,74), 0,33 (0,23, 0,46) y 0,06 (0,01, 0,17) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC 95%) para EP con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 2,93 (0,79, 10,83), 8,26 (2,49, 27,43) y 5,53 (1,70, 18,02), respectivamente. En los pacientes tratados con tofacitinib donde se observó EP, la mayoría (97%) tenían factores de riesgo de TEV.

Las IR (IC del 95%) para TVP para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, y todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,21 (0,11, 0,38), 0,31 (0,17, 0,51), 0,26 (0,17, 0,38) y 0,14 (0,06, 0,29) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para la TVP con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,54 (0,60, 3,97), 2,21 (0,90, 5,43) y 1,87 (0,81, 4,30), respectivamente.

En un análisis exploratorio post hoc de biomarcadores dentro de un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib con un nivel de dímero D ≥2× LSN a los 12 meses de tratamiento en comparación con aquellos con nivel de dímero D <2× LSN. Esta observación no se identificó en pacientes tratados con TNFi. La interpretación está limitada por el bajo número de eventos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio, al mes 12 y al final del estudio). En pacientes que no tuvieron un TEV durante el estudio, los niveles medios de dímero D se redujeron significativamente al mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D ≥2× LSN al mes 12 en aproximadamente el 30% de pacientes sin eventos de TEV posteriores, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio. Teniendo en cuenta los datos y las limitaciones generales de este análisis exploratorio post hoc de biomarcadores, la utilidad de la monitorización del dímero D es limitada en el contexto de la mitigación del riesgo para eventos de TEV.

Tromboembolismo Arterial

Las IR (IC del 95%) para tromboembolismo arterial (TEA) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,92 (0,68, 1,22), 0,94 (0,68, 1,25), 0,93 (0,75, 1,14) y 0,82 (0,59, 1,12) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para TEA con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,12 (0,74, 1,70), 1,14 (0,75, 1,74) y 1,13 (0,78, 1,63), respectivamente.

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (ECAM), Incluyendo Infarto De Miocardio

Los ECAM incluyen infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muertes cardiovasculares, excluida la embolia pulmonar fatal. Las IR (IC del 95%) para ECAM para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,91 (0,67, 1,21), 1,05 (0,78, 1,38), 0,98 (0,79, 1,19) y 0,73 (0,52, 1,01) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,24 (0,81, 1,91), 1,43 (0,94, 2,18) y 1,33 (0,91, 1,94), respectivamente.

En los grupos de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® y TNFi, hubo un total de 19, 19, 38 y 11 pacientes con eventos de infarto de miocardio (IM), respectivamente. De estos totales, el número de pacientes con episodios de IM fatales fue 0, 3, 3 y 3, respectivamente, mientras que el número de pacientes con episodios de IM no mortales fue de 19, 16, 35 y 8, respectivamente. Por lo tanto, las IR que siguen son para IM no fatal. Las IR (IC del 95%) para IM no fatal para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53), 0,35 (0,24, 0,48) y 0,16 (0,07, 0,31) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 2,32 (1,02, 5,30), 2,08 (0,89, 4,86) y 2,20 (1,02, 4,75), respectivamente.

Neoplasias que excluyen CPNM

Las IR (IC del 95%) para las neoplasias malignas excluyendo CPNM para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de

1,13 (0,87, 1,45), 1,13 (0,86, 1,45), 1,13 (0,94, 1,35) y 0,77 (0,55, 1,04) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,47 (1,00, 2,18), 1,48 (1,00, 2,19) y 1,48 (1,04, 2,09), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el linfoma para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24), 0,09 (0,04, 0,17) y 0,02 (0,00, 0,10) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 3,99 (0,45, 35,70), 6,24 (0,75, 51,86) y 5,09 (0,65, 39,78), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el cáncer de pulmón para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51), 0,28 (0,19, 0,39) y 0,13 (0,05, 0,26) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,84 (0,74, 4,62), 2,50 (1,04, 6,02) y 2,17 (0,95, 4,93), respectivamente.

CPNM

Las IR (IC del 95%) para CPNM para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,61 (0,41, 0,86), 0,69 (0,47, 0,96), 0,64 (0,50, 0,82) y 0,32 (0,18, 0,52) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,90 (1,04, 3,47), 2,16 (1,19, 3,92) y 2,02 (1,17, 3,50), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el carcinoma de células basales para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,37 (0,22, 0,58), 0,33 (0,19, 0,54), 0,35 (0,24, 0,49) y 0,26 (0,14, 0,44) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,43 (0,71, 2,90), 1,28 (0,61, 2,66) y 1,36 (0,72, 2,56), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el carcinoma cutáneo de células escamosas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,29 (0,16, 0,48), 0,45 (0,29, 0,69), 0,37 (0,26, 0,51) y 0,16 (0,07, 0,31) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,82 (0,77, 4,30), 2,86 (1,27, 6,43) y 2,32 (1,08, 4,99), respectivamente.

Perforaciones Gastrointestinales

Las IR (IC del 95%) para perforaciones gastrointestinales para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,17 (0,08, 0,33), 0,10 (0,03, 0,24), 0,14 (0,08, 0,23) y 0,08 (0,02, 0,20) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 2,20 (0,68, 7,15), 1,29 (0,35, 4,80) y 1,76 (0,58, 5,34), respectivamente.

Fracturas

Las IR (IC del 95%) para fracturas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,79 (2,34, 3,30), 2,87 (2,40, 3,40), 2,83 (2,50, 3,19) y 2,27 (1,87, 2,74) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,23 (0,96, 1,58) 1,26 (0,97, 1,62) y 1,24 (0,99, 1,55) respectivamente.

Pruebas de laboratorio

Pruebas de enzimas hepáticas

Los porcentajes de pacientes con al menos una elevación de ALT posbasal >1x LSN, 3x LSN y 5x LSN para el grupo de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día fueron de 52,83, 6,01 y 1,68, respectivamente. Los porcentajes correspondientes al grupo de tratamiento de XELJANZ® 10 mg dos veces al día fueron de 54,46, 6,54 y 1,97, respectivamente. Los porcentajes para todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día) fueron de 53,64, 6,27 y 1,82, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento de los inhibidores del TNF fueron 43,33, 3,77 y 1,12, respectivamente.

Los porcentajes de pacientes con al menos una elevación de AST posbasal > 1x LSN, 3x LSN y 5x LSN para el grupo de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día fueron de 45,84, 3,21 y 0,98, respectivamente. Los porcentajes correspondientes al grupo de tratamiento de XELJANZ® 10 mg dos veces al día fueron de 51,58, 4,57 y 1,62, respectivamente. Los porcentajes para todos los XELJANZ® (que combinan los grupos de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día) fueron 48,70, 3,89 y 1,30, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento de los inhibidores del TNF fueron 37,18, 2,38 y 0,70, respectivamente.

Lípidos

A los 12 meses, en los grupos de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y con inhibidor del TNF, el porcentaje medio de aumento en el colesterol LDL fue de 13,80, 17,04 y 5,50, respectivamente. A los 24 meses, el aumento porcentual medio fue de 12,71, 18,14 y 3,64, respectivamente.

A los 12 meses, en los grupos de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y con inhibidor del TNF, el porcentaje medio de aumento en el colesterol HDL fue de 11,71, 13,63 y 2,82, respectivamente. A los 24 meses, el aumento porcentual medio fue de 11,58, 13,54 y 1,42, respectivamente.

Eficacia clínica

Artritis reumatoidea

La eficacia y la seguridad de XELJANZ® se evaluaron en seis estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados y doble ciego realizados en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoidea activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). Los pacientes poseían al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas al momento de la aleatorización (4 articulaciones inflamadas y dolorosas en el Estudio II). XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, se administró como monoterapia (Estudio I) y combinado con DMARD (Estudio II) en pacientes con una respuesta inadecuada a estos medicamentos y combinados con MTX en pacientes con una respuesta inadecuada ya sea al MTX (Estudios III y IV) o una eficacia inadecuada o una falta de tolerancia a al menos un agente biológico inhibidor del TNF (Estudio V).

El estudio I era un estudio de monoterapia de 6 meses en el cual 610 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave con respuesta inadecuada al DMARD (biológico y no biológico) recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, o placebo. Durante la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo pasaron con enmascaramiento a un

segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día. Los criterios de valoración primarios en el Mes 3 eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20, cambios en el cuestionario para la evaluación de la salud – Índice de discapacidad (HAQ-DI) y tasas de puntaje de actividad de la enfermedad DAS28-4(ESR) <2,6.

El estudio II era un estudio de 12 meses en el cual 792 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave con respuesta inadecuada al DMARD no biológico recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, o placebo agregado al tratamiento secundario con DMARD (excepto los tratamientos inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina). Durante la visita del Mes 3, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo que no respondieron al tratamiento pasaron con enmascaramiento a un segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día. Al final del Mes 6, todos los pacientes tratados con placebo pasaron con enmascaramiento al segundo tratamiento predeterminado. Los criterios de valoración primarios eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en el Mes 6, cambios en la HAQ-DI en el Mes 3 y tasas de DAS28-4(ESR) <2,6 en el Mes 6.

El Estudio III era un estudio de 12 meses con 717 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave que habían tenido una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea, semana por medio, o placebo añadido al tratamiento secundario con MTX. Los pacientes tratados con placebo pasaron a otro tratamiento, al igual que en el Estudio II. Los criterios de valoración primarios eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) <2,6 en el Mes 6.

El Estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis programado al año en el cual 797 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada al MTX recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, o placebo añadido al tratamiento secundario con MTX. Los pacientes tratados con placebo pasaron a otro tratamiento, al igual que en el Estudio II. Los criterios de valoración primarios eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en el Mes 6, un cambio medio respecto del comienzo en el puntaje total de Sharp modificado por van der Heijde-(mTSS) en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) <2,6 en el Mes 6.

El estudio V era un estudio de 6 meses en el cual 399 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, o placebo añadido al tratamiento secundario con MTX. Durante la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo pasaron con enmascaramiento a un segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día. Los criterios de valoración primarios en el Mes 3 eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) <2,6.

El Estudio VI era un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en 1 año en el que 952 pacientes que nunca habían recibido MTX con artritis reumatoidea moderado a severa activa recibiendo XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o dosis tituladas de MTX durante 8 semanas de 10 a 20 mg semanal. Los principales criterios de valoración fueron el cambio medio desde la línea base en van der Heijde mTSS en el mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 a los 6 meses.

Respuesta clínica

Respuesta de ACR

Los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ® que lograron respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 en los Estudios I, II, IV, V y VI se informan en la Tabla 5. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 o 10 mg, dos veces por día, con XELJANZ® tuvieron tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 de importancia estadística en el Mes 3 y el Mes 6, en comparación con los pacientes tratados con placebo (o en comparación con MTX en el Estudio VI).

En el Estudio IV, las tasas de respuesta ACR 20/50/70 del Mes 12 se mantuvieron hasta el Mes 24.

En el Estudio VI (Tabla 5), la diferencia con la que MTX obtuvo tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 en ambos grupos tratados con tofacitinib fue de importancia estadística en todos los puntos temporales ($p \leq 0{,}0001$). Tofacitinib, administrado como monoterapia en pacientes que no habían recibido MTX, mejoró de forma significativa los signos y síntomas de la AR en comparación con MTX. La eficacia observada con tofacitinib se mantuvo hasta el Mes 24.

En los Estudios I, II y V, se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR 20 en comparación con el placebo en el plazo de 2 semanas.

Durante los períodos controlados de 3 meses (Estudios I y V) y de 6 meses (Estudios II, III y IV) de los estudios, los pacientes tratados con XELJANZ® en una dosis de 10 mg, dos veces por día, por lo general tuvieron mayores tasas de respuesta en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg, dos veces por día. En el Estudio III, los criterios de valoración primarios eran la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en el Mes 6, cambios en la HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) <2,6 en el Mes 6. Los datos para estos resultados primarios fueron 51,5, 52,6, 47,2 y 28,3%; -0,55, -0,61, -0,49 y -0,24; y 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, XELJANZ® 10 mg, dos veces por día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea, semana por medio, y para los grupos de placebo, respectivamente. Para un criterio de valoración secundario preespecificado, las tasas de respuesta ACR 70 en el Mes 6 de los grupos de XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, y 10 mg, dos veces por día, fueron significativamente mayores que para el adalimumab 19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes, independientemente del estado del factor reumatoideo, la edad, el sexo, la raza o el estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición fue

rápido (ya en la Semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando con la duración del tratamiento. Al igual que la respuesta ACR global en los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg, dos veces por día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró en forma uniforme a partir del período basal, incluidos los conteos de las articulaciones inflamadas o dolorosas, la evaluación global del médico y del paciente, los puntajes del índice de discapacidad, la evaluación del dolor y la PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otro DMARD en todos los estudios.

Respuesta de DAS28-4(ESR)

Los pacientes de los estudios en Fase 3 tuvieron un puntaje inicial de actividad de la enfermedad (DAS28-4(ESR)) de 6,1-6,7. Se observaron reducciones importantes en la DAS28-4(ESR) respecto del valor inicial (mejoría media) de 1,8 a 2,0 y 1,9 a 2,2 en los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg y 10 mg, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7 a 1,1) a los 3 Meses. La proporción de pacientes que lograron una remisión clínica DAS28 (DAS28-4(ESR) <2,6) en los Estudios II, III y IV fue significativamente mayor en los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg (6 a 9% y 13 a 16%, respectivamente), en comparación con 1 a 3% de los pacientes tratados con placebo a los 6 Meses. En el Estudio III, los porcentajes de pacientes que lograron un DAS28-4(ESR) <2,6 observados para XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, 10 mg, dos veces por día y adalimumab en el Mes 6 fueron 6,2%, 12,5% y 6,7%, respectivamente.

En un análisis agrupado de los estudios de Fase 3, la dosis de 10 mg, dos veces por día, proporcionó mayores beneficios respecto de la dosis de 5 mg, dos veces por día, en varias medidas de signos y síntomas: mejoría respecto del valor inicial (tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70) y logro del estado de actividad propuesto de la enfermedad (DAS28-4(ESR) <2,6 o ≤3,2). Con las medidas más rigurosas, se observaron mayores beneficios con 10 mg en comparación con 5 mg (es decir, tasas de respuesta ACR 70 y DAS28-4(ESR) <2,6).

Tabla 5: Proporción de pacientes con respuesta ACR

Estudio I: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**Placebo** **N=120**	**Monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día** **N=241**	**Monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día** **N=242**
ACR 20	Mes 3	27	60	66
	Mes 6	NA	69	71
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 50	Mes 3	13	31	37
	Mes 6	NA	42	47
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA

ACR 70	Mes 3	6	15	20
	Mes 6	NA	22	29
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio II: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD (con mayor frecuencia MTX)				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=157**	**XELJANZ® 5 mg DMARD dos veces al día** **N=311**	**XELJANZ® 10 mg DMARD** **N=309**
ACR 20	Mes 3	27	56	65
	Mes 6	31	53	58
	Mes 12	NA	51	57
ACR 50	Mes 3	10	27	34
	Mes 6	13	34	37
	Mes 12	NA	33	43
ACR 70	Mes 3	2	8	14
	Mes 6	3	13	16
	Mes 12	NA	19	26
Estudio IV: Pacientes con respuestas inadecuadas al MTX				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=154**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX** **N=309**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX** **N=309**
ACR 20	Mes 3	27	56	66
	Mes 6	25	51	62
	Mes 12	NA	49	56
	Mes 24	NA	41	50
ACR 50	Mes 3	8	29	36
	Mes 6	8	32	44
	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	29	40
ACR 70	Mes 3	3	11	17
	Mes 6	1	15	22
	Mes 12	NA	19	27
	Mes 24	NA	17	26
Estudio V: Pacientes con respuestas inadecuadas al inhibidor de TNF				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=131**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX** **N=132**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX** **N=133**
ACR 20	Mes 3	24	42	48
	Mes 6	NA	52	55
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 50	Mes 3	8	27	28
	Mes 6	NA	37	30
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 70	Mes 3	2	14	11
	Mes 6	NA	16	16
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA

Estudio VI: Pacientes no tratados con MTX				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**MTX** **N=184**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día monoterapia** **N=369**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día monoterapia** **N=394**
ACR 20	Mes 3	52	70	78
	Mes 6	51	71	76
	Mes 12	51	68	72
	Mes 24	42	64	64
ACR 50	Mes 3	20	40	50
	Mes 6	27	47	56
	Mes 12	34	50	56
	Mes 24	28	49	49
ACR 70	Mes 3	5	20	27
	Mes 6	12	25	38
	Mes 12	15	29	38
	Mes 24	15	34	38

Los resultados de la proporción de pacientes con respuestas ACR para los Estudios I, II, IV, V y VI se presentan en la Tabla 5. En el Estudio III se observaron resultados similares.

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los Estudios IV y V se informan en la Tabla 6. En los Estudios I, II y III, se observaron resultados similares.

Tabla 6: Componentes de la respuesta ACR en el Mes 3 en los Estudios IV y V

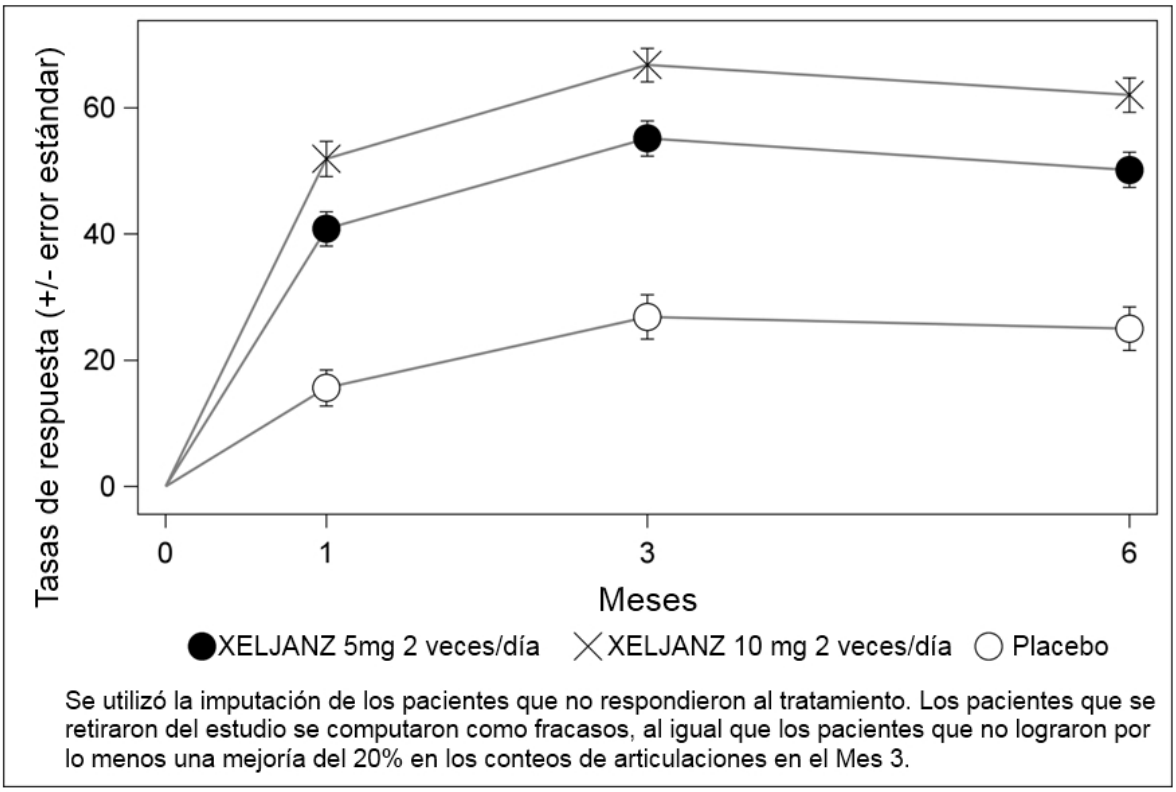
Estudio IV: Pacientes con respuestas inadecuadas al MTX				
Componente	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=156**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX** **N=316**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX** **N=309**
Número de articulaciones dolorosas (0-68)	Periodo inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor[a]	Periodo inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación global del paciente[a]	Periodo inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de discapacidad (HAQ-DI)[b]	Periodo inicial	1,31	1,41	1,39
	Mes 3	1,19	1,00	0,84
Evaluación global por parte del médico[a]	Periodo inicial	56	59	58
	Mes 3	43	30	25
PCR (mg/L)	Periodo inicial	13,7	15,5	17,0

	Mes 3	14,6	6,9	4,4
Estudio V: Pacientes con respuestas inadecuadas al inhibidor de TNF				
Componente	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=132**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX** **N=133**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX** **N=134**
Número de articulaciones dolorosas (0-68)	Periodo inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor[a]	Periodo inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38
Evaluación global del paciente[a]	Periodo inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de discapacidad (HAQ-DI)[b]	Periodo inicial	1,63	1,60	1,50
	Mes 3	1,44	1,20	1,10
Evaluación global por parte del médico[a]	Periodo inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
PCR (mg/L)	Periodo inicial	16,7	19,3	15,7
	Mes 3	18,2	6,2	4,8

[a] Escala analógica visual: 0=óptimo, 100=pésimo.
[b] Cuestionario para la evaluación de la salud, Índice de discapacidad: 0= óptimo, 3= pésimo; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, despertar, alimentación, caminata, higiene, alcance de objetos, sujeción y actividades.

El porcentaje de pacientes con respuesta ACR 20 por visita para el Estudio IV se informa en la Figura 1. En los Estudios I, II, III y V, se observaron respuestas similares.

Figura 1: Porcentaje de pacientes con respuesta ACR 20 por visita para el estudio IV



Respuesta radiográfica

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ® frente al daño estructural en las articulaciones. En los Estudio IV y VI, la inhibición de la progresión del daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como el cambio medio desde la línea base en el mTSS y sus componentes, el índice de erosión y el estrechamiento del espacio articular (JSN), en los meses 6 y 12. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (mTSS cambia menor o igual a 0,5) también se evaluó.

En el estudio IV, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, más Metrotexato (MTX) de base resultó en una inhibición significativamente mayor en la progresión del daño estructural en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administra una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ® más MTX mostraron similares efectos sobre la progresión del daño estructural media (no estadísticamente significativa). El análisis sobre la erosión y la puntuación JSN fueron consistentes con los resultados globales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

En el grupo de MTX más placebo, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica en el mes 6 comparado con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día, respectivamente, más MTX, ambos significativos frente al placebo más MTX.

Tabla 7: Cambio radiográfico medio desde el período basal hasta los 6 meses en el Estudio IV

	Estudio IV				
	Placebo + MTX **N=139** **Media (SD)[a]**	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día + MTX** **N=277** **Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 5 mg dos veces por día + MTX** **Media Diferencia del Placebo[b] (CI)**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día + MTX** **N=290** **Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día + MTX** **Media Diferencia del Placebo[b] (CI)**
mTSS[c] Base Mes 6 mes 12	33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	- -0,3 (-0,7; 0,0) -0,6 (-1,3; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	- -0,4 (-0,8; 0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
puntuación de la erosión[c] Base Mes 6 Mes 12	14 (19) 0,1 (1,0) 0,3 (2,0)	14 (24) 0,1 (1,0) 0,2 (1,7)	- -0,1 (-0,3; 0,1) -0,1 (-0,4; 0,2)	18 (28) 0,0 (0,7) 0,0 (1,1)	- -0,1 (-0,3; 0,1) -0,3 (-0,6; 0,0)
JSN puntuación[c] Base Mes 6 Mes 12	18 (24) 0,3 (1,5) 0,7 (2,9)	17 (25) 0,1 (1,1) 0,1 (1,9)	- -0,3 (-0,6; 0,1) -0,5 (-1,0; 0,0)	20 (28) 0,1 (1,8) 0,1 (2,6)	- -0,3 (-0,6; 0,0) -0,6 (-1,1; -0,1)

[a]SD = Desviación estándar
[b] Diferencia entre mínimos cuadrados significa XELJANZ® menos placebo (95% CI = intervalo de confianza del 95%
[c] Los datos del Mes 6 y del 12 son el cambio medio desde el inicio

En el Estudio VI, XELJANZ® monoterapia resultó en significativamente mayor inhibición de la progresión del daño estructural en comparación con MTX en los meses 6 y 12 como se muestra en la Tabla 8, lo cual también se mantuvo en el Mes 24, el análisis de la erosión y la puntuación JSN fueron consistentes con los resultados globales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica en el mes 6 comparado con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día respectivamente, ambos significativa vs. MTX.

Tabla 8: Cambios Radiográficos al mes 6 y 12

	Estudio VI				
	MTX **N=166** **Media (SD)[a]**	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día** **N=346** **Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día** **Diferencia media del MTX[b] (CI)**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día** **N=369** **Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día** **Media** **Diferencia del MTX[b] (CI)**
mTSS [c] Base Mes 6 Mes 12	17 (29) 0,8 (2,7) 1,3 (3,7)	20 (40) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	- -0,7 (-1,0; -0,3) -0,9 (-1,4; -0,4)	19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	- -0,8 (-1,2; -0,4) -1,3 (-1,8; -0,8)
Puntuación de la erosión [c] Base Mes 6 Mes 12	8 (15) 0,5 (1,9) 0,6 (2,2)	10 (21) 0,1 (1,4) 0,1 (1,6)	- -0,4 (-0,7; -0,2) -0,6 (-0,8; -0,3)	9 (20) 0,0 (0,7) 0,0 (1,0)	- -0,5 (-0,7; -0,3) -0,7 (-0,9; -0,4)
JSN score [c] Base Mes 6 Mes 12	8 (16) 0,4 (1,3) 0,6 (2,1)	11 (21) 0,1 (1,4) 0,3 (2,1)	- -0,2 (-0,5; 0,0) -0,4 (-0,7; 0,0)	9 (20) 0,1 (0,9) 0,0 (0,9)	- -0,3 (-0,5; -0,1) -0,6 (-0,9; -0,3)

[a] SD = Desviación estándar
[b] Diferencia entre mínimos cuadrados significa XELJANZ® menos placebo (95% CI = intervalo de confianza del 95%)
[c] Los datos del Mes 6 y del 12 son el cambio medio desde el inicio

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

La mejoría en el funcionamiento físico se midió con el HAQ-DI. Los pacientes que recibían XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, demostraron una mejoría significativamente mayor en el funcionamiento físico a partir del período basal, en comparación con el placebo en el Mes 3 (Estudios I, II, III y V) y el Mes 6 (Estudios II y III). Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, exhibieron una mejoría significativamente mayor en el funcionamiento físico en comparación con el placebo, en la Semana 2 de los Estudios I y II. En el Estudio III, las mejorías medias en el HAQ-DI se mantuvieron hasta el mes 12 en los pacientes tratados con XELJANZ®. Las mejorías medias en el HAQ-DI se mantuvieron durante 36 meses en los estudios de extensión abiertos en curso. En comparación con los pacientes tratados con adalimumab, en el Mes 3, los pacientes con XELJANZ® 5 mg, dos veces por día, tuvieron disminuciones similares respecto del valor inicial en los valores del HAQ-DI y los pacientes del grupo de 10 mg, dos veces por día, tuvieron disminuciones significativamente mayores en el HAQ-DI. Los cambios medios de HAQ-DI a partir del periodo inicial hasta el Mes 3 en los Estudios I a VI se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Cambios medios a partir del periodo inicial en HAQ-DI

Estudio I: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD				
Tiempo	**Placebo N=109**	**Monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día N=237**	**Monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día N=227**	
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,19	-0,50**	-0,57**	
Estudio II: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD				
	Placebo + DMARD N=147	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + DMARD N=292**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + DMARD N=292**	
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,21	-0,46**	-0,56**	
Estudio III: Pacientes con respuestas inadecuadas al MTX				
	Placebo + MTX N= 98	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N=188**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N=185**	**Adalimumab 40 mg dos veces al mes + MTX N=190**
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,24	-0,55**	-0,61**	-0,49**
Estudio IV: Pacientes con respuestas inadecuadas al MTX				
	Placebo + MTX N=146	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N=294**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N=300**	
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,15	-0,40[b]	-0,54	
Estudio V: Pacientes con respuestas inadecuadas al inhibidor de TNF				
	Placebo N=118	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N=117**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N=125**	
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,18	-0,43**	-0,46**	

Estudio I: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD			
Estudio VI: Pacientes que no recibían MTX: Monoterapia			
	Placebo + MTX N=171	**Monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día N=355**	**Monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día N=381**
Cambio medio de LS en HAQ-DI en el Mes 3[a]	-0,47	-0,75**	-0,85**

[a.] Punto temporal de eficacia primaria.
[b.] En el Estudio IV no se pudo declarar la importancia estadística debido al procedimiento "step-down".
**p <0,0001, XELJANZ® frente a placebo + MTX/DMARD.
Los resultados se obtuvieron de un modelo lineal longitudinal con los cambios a partir del periodo inicial como variable dependiente y el tratamiento, periodo inicial, visita, región como efectos fijos y el paciente como efecto aleatorio.
IC= intervalo de confianza, FAS= conjunto completo de análisis, LS= mínimos cuadrados, N= número de pacientes, MTX= metotrexato, HAQ-DI= Cuestionario para la evaluación de la salud, Índice de discapacidad.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el formulario resumido de la encuesta de salud (SF-36) en los 5 estudios. En estos estudios, los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg, dos veces por día, demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del valor inicial en comparación con el placebo, en los 8 dominios del SF-36, así como en el resumen del componente físico (PCS) y en el resumen del componente mental (MCS) en el Mes 3. Ambos grupos tratados con XELJANZ® exhibieron una mejoría significativamente mayor respecto del valor inicial en comparación con el placebo en los 8 dominios, así como en el PCS y el MCS, en el Mes 3 en los Estudios I, IV y V. En los estudios III y IV, las mejorías medias del SF-36 se mantuvieron durante 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

Se evaluó la mejoría en la fatiga con la escala de Evaluación Funcional del Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) en el Mes 3, en todos los estudios. Los pacientes que recibían XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del valor inicial en la fatiga en comparación con el placebo, en los 5 estudios. En los Estudios III y IV, las mejorías FACIT-F se mantuvieron durante 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

La mejoría en el sueño se evaluó con las medidas de las escalas resumidas del índice de trastornos del sueño I y II de las medidas de resultado médicas del estudio del sueño (MOS-Sleep) en el Mes 3, en todos los estudios. Los pacientes que recibían XELJANZ® 5 o 10 mg, dos veces por día, demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del valor inicial en ambas escalas en

comparación con el placebo, en los Estudios II, III y IV. En los Estudios III y IV, las mejorías medias en ambas escalas se mantuvieron durante 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

La mejoría en la productividad se evaluó usando la escala del cuestionario de limitaciones laborales (WLQ) en el Mes 3, en todos los estudios. Los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg, dos veces por día, demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del comienzo en la Escala Resumida de Resultados Globales en comparación con el placebo en los Estudios III, IV y V. En los Estudios III y IV, las mejorías en los resultados globales se mantuvieron durante un máximo de 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg, dos veces por día.

Durabilidad de las respuestas clínicas

La durabilidad del efecto se evaluó por medio de las tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70, el HAQ-DI medio y DAS28-4(ESR) medio en los tres estudios de Fase 3 de pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD, de una duración de un año como mínimo. La eficacia se mantuvo en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios. También se proporcionan evidencias de la persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib por hasta 6 años, a partir de un gran estudio PASS aleatorizado en pacientes de 50 años y mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios de seguimiento a largo plazo de hasta 8 años, abiertos, finalizados.

Artritis Psoriásica

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ® para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con artritis psoriásica incluyó 2 ensayos de confirmación aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y multicéntricos en 816 pacientes de 18 años y mayores. Todos los pacientes tuvieron artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según el Criterio de Clasificación de Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones dolorosas/adoloridas y al menos 3 articulaciones inflamadas y psoriasis de placa activa. Los pacientes con diferentes subtipos de artritis psoriásica (no mutuamente excluyentes) se inscribieron en los 2 ensayos clínicos, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥5 articulaciones afectadas (90%), afectación articular distal interfalángico (DIP) (61%), artritis mutilante (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tuvieron un diagnóstico de artritis psoriásica durante una mediana de 5,5 años (rango de 3,0 a 6,0 años). En el período inicial, el 80%, 53% y 69% de los pacientes tenía entesitis, dactilitis y área de la superficie corporal (BSA) psoriásica total de ≥3%, respectivamente. A todos los pacientes se les solicitó recibir tratamiento con una dosis estable de DMARD sintético convencional (DMARDsc; el 79% recibió metotrexato, el 13% recibió sulfasalazina, el 7% recibió leflunomida, el 1% recibió otro DMARDsc) y se les permitió recibir una dosis baja estable de corticosteroides orales (el 21% recibió el equivalente a ≤10 mg/día de prednisona) y/o

medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; el 57% lo recibió). En ambos ensayos clínicos, los criterios primarios de valoración fueron la respuesta ACR20 y el cambio en HAQ-DI en el mes 3.

El estudio de PsA-I fue un ensayo clínico de 12 meses que incluyó a 422 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a DMARDsc (el 67% y 33% correspondió a pacientes con respuesta inadecuada a 1 DMARDsc y ≥2 DMARDsc, respectivamente) y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:2:2:1:1 para recibir XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, placebo para la secuencia de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o placebo para la secuencia de tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento con DMARDsc de base. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis predeterminada de XELJANZ® de 5 mg o 10 mg dos veces al día. El estudio de PsA-I no se diseñó para demostrar ausencia de inferioridad ni superioridad a adalimumab.

El estudio de PsA-II fue un ensayo clínico de 6 meses que incluyó a 394 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a por lo menos 1 TNFi aprobado (el 66%, 19% y 15% correspondió a pacientes con respuesta inadecuada a 1 TNFi, 2 TNFi y ≥3 TNFi, respectivamente). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:1:1 para recibir XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, placebo para la secuencia de tratamiento de XELJANZ® 5 mg dos veces al día o placebo para la secuencia de tratamiento de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento con DMARDsc de base. En la visita del mes 3, los pacientes con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis predeterminada de XELJANZ® de 5 mg o 10 mg dos veces al día como en el Estudio de PsA-I.

Respuesta Clínica

Signos y síntomas

En el mes 3, los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día presentaban tasas de respuesta más altas ($p \leq 0,05$) en comparación con el placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio de PsA-I y para ACR20 y ACR50 en el Estudio de PsA-II; las tasas de respuesta ACR70 también fueron más altas para XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo en el Estudio de PsA-II, aunque las diferencias frente al placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 10). Los exámenes de edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad en el período inicial y subtipo de artritis psoriásica no identificaron

diferencias en la respuesta a XELJANZ®. La cantidad de pacientes con artritis mutilante era demasiado pequeña como para permitir una evaluación significativa.

Tabla 10: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR en los Estudios de PsA-I y PsAII.

	Porcentaje de Pacientes						
	Pacientes con Respuesta Inadecuada a DMARD Sintético Convencional[c] (Sin tratamiento previo con TNFi)				**Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi[d]**		
	Estudio de PsA-I				**Estudio de PsA-II**		
Grupo de Tratamiento	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**	**Adalimumab 40 mg SC c/2Sem**	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**
N[a]	105	107	104	106	131	131	132
ACR20							
mes 3	33%	50%*	61%*	52%*	24%	50%*	47%*
mes 6	NA[b]	59%	67%	64%	NA	60%	49%
mes 12	NA	68%	70%	60%	-[e]	-	-
ACR50							
mes 3	10%	28%*	40%*	33%*	15%	30%*	28%*
mes 6	NA	38%	46%	42%	NA	38%	30%
mes 12	NA	45%	48%	41%	-	-	-
ACR70							
mes 3	5%	17%*	14%*	19%*	10%	17%	14%
mes 6	NA	18%	32%	30%	NA	21%	14%
mes 12	NA	23%	31%	29%	-	-	-

[a] N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados.

[b] NA = No aplicable, ya que los datos para el tratamiento no se encuentran disponibles más allá del mes 3 debido a la transferencia desde placebo.

[c] Respuesta inadecuada a al menos un DMARDsc debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.

[d] Respuesta inadecuada a al menos un inhibidor de TNF (TNFi) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.

[e] El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

[*] $p \leq 0{,}05$ para el tratamiento activo frente a placebo.

Al igual que con las respuestas ACR, en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día en los Estudios de PsA-I y PsA-II, cada uno de los componentes de la respuesta ACR

mejoró de manera coherente desde el período inicial en el mes 3 incluidos recuentos de articulaciones dolorosas/adoloridas e inflamadas, evaluación del paciente de dolor de artritis, evaluación global por parte del paciente y el médico de la artritis, HAQ-DI y PCR en comparación a pacientes que reciben placebo (Tabla 11).

Tabla 11: Componentes de la Respuesta ACR en el Período Inicial y el mes 3 en los Estudios de PsA-I y PsA-II.

	Pacientes con Respuesta Inadecuada a DMARD Sintético Convencional (Sin tratamiento previo con TNFi)				**Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi**		
	Estudio de PsA-I				**Estudio de PsA-II.**		
Grupo de Tratamiento	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**	**Adalimumab 40 mg SC c/2Sem**	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**
N al Inicio	105	107	104	106	131	131	132
Componente de ACR[a]							
Cantidad de articulaciones dolorosas/adoloridas (0-68)							
Inicio	20,6	20,5	20,3	17,1	19,8	20,5	25,5
mes 3	14,6	12,2	9,9	10,8	15,1	11,5	14,5
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)							
Inicio	11,5	12,9	11,7	9,8	10,5	12,1	12,8
mes 3	7,1	6,3	4,3	4,0	7,7	4,8	6,1
Evaluación del paciente de dolor de artritis[b]							
Inicio	53,2	55,7	54,4	50,7	54,9	56,4	59,5
mes 3	44,7	34,7	28,5	32,5	48,0	36,1	38,1

Evaluación global del paciente de artritis[b]							
Inicio	53,9	54,7	53,6	50,6	55,8	57,4	58,5
mes 3	44,4	35,5	29,8	32,9	49,2	36,9	38,8
HAQ-DI[c]							
Inicio	1,11	1,16	1,08	1,10	1,25	1,26	1,37
mes 3	0,95	0,81	0,71	0,75	1,09	0,88	1,03
Evaluación global del médico de artritis[b]	53,8	54,6	55,2	50,5	53,7	53,5	55,8
Inicio	35,4	29,5	23,6	26,3	36,4	27,0	25,6
mes 3							
PCR (mg/L)							
Inicio	10,4	10,5	8,1	14,3	12,1	13,8	15,0
mes 3	8,60	4,02	2,68	3,10	11,44	7,72	7,25

[a] Los datos mostrados son los valores medios en el período inicial y en el mes 3.

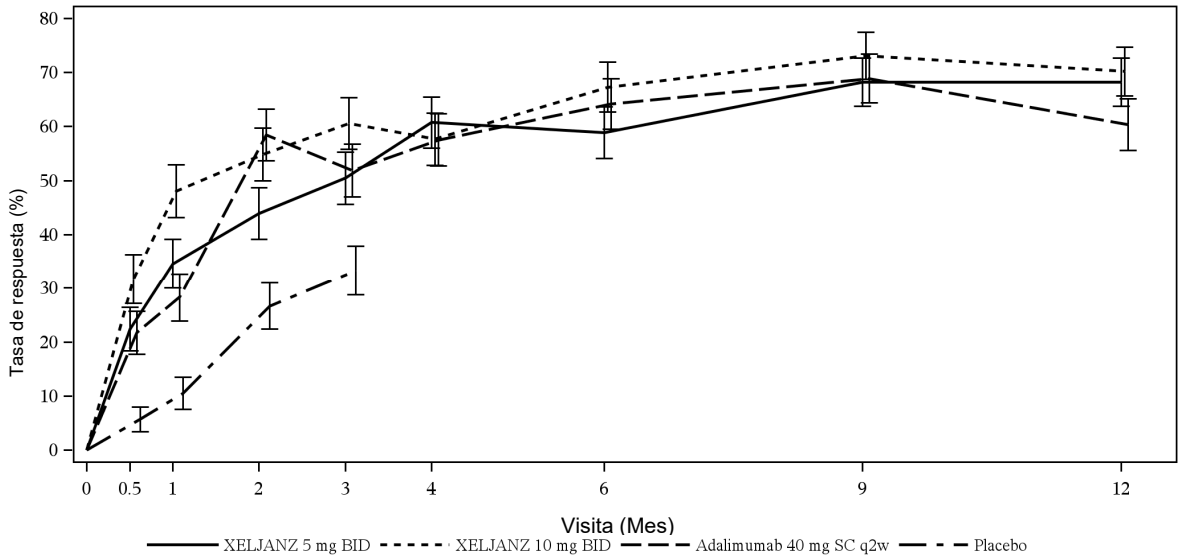
[b] Escala analógica visual (VAS): 0=óptimo, 100=pésimo.

[c] HAQ-DI = Cuestionario para la Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0=óptimo, 3=pésimo; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, despertar, alimentación, caminata, higiene, alcance de objetos, sujeción y actividades.

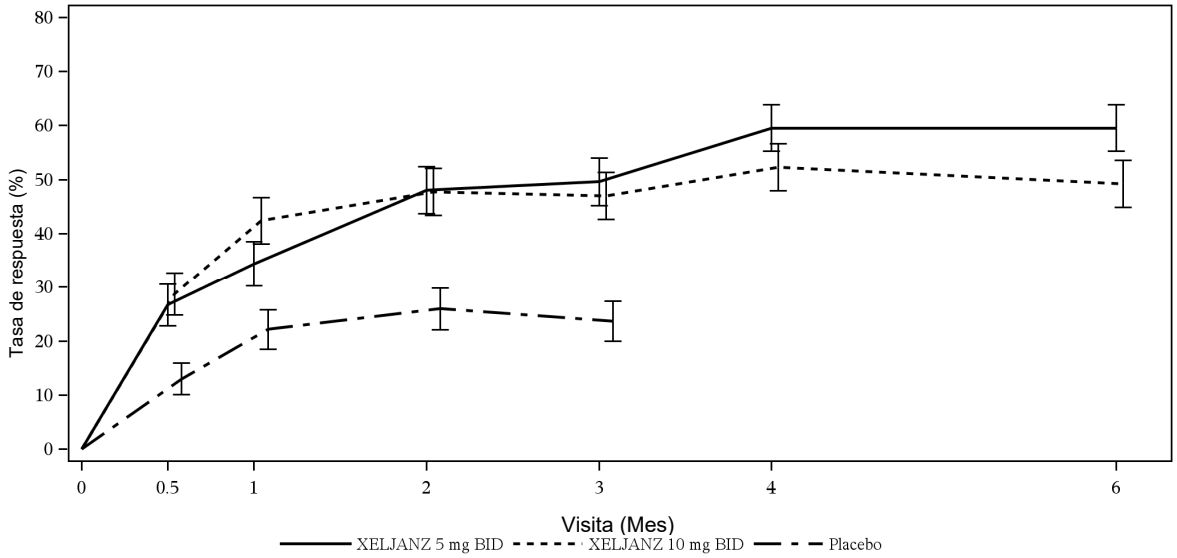
El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita para los Estudios de PsA-I y PsA-II se muestra en la Figura 2. En pacientes tratados con XELJANZ® en los Estudios de PsA-I y PsA-II, se observaron tasas de respuesta ACR20 significativamente más altas en el plazo de 2 semanas en comparación con el placebo (Figura 2). Después del mes 3, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron o mejoraron hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio PsA-I).

Figura 2: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita

a) Hasta el mes 12 en el Estudio de PsA-I.



b) Hasta el mes 6 en el Estudio PsA-II[a].



En los Estudios de PsA-I y PsA-II, la comparación de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y adalimumab (Estudio de PsA-I solamente) con placebo fue significativa (valor p ≤0,05) en los Meses 0,5; 1; 2; y 3.

BID=dos veces al día; SC c/2Sem=por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

Los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos a XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día de manera ciega en el mes 3; los resultados para la parte XELJANZ® de la secuencia de tratamiento placebo→XELJANZ® (es decir, posterior al Mes 3) no se incluyen en la figura para facilitar su legibilidad.

[a] El estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

En pacientes con entesitis en el período inicial, se observó indicios de beneficios en la entesitis con el tratamiento con XELJANZ®. En el Estudio de PsA-I, el cambio desde el período inicial en el puntaje del Índice Entesitis de Leeds fue de -0,8, -1,5, -1,1, y -0,4 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente, en el mes 3; y -1,7, -1,6, y -1,6 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, respectivamente, en el mes 12. En el Estudio de PsA-II, el cambio desde el período inicial en el puntaje del Índice Entesitis de Leeds fue -1,3, -1,3 y -0,5 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente, en el mes 3; y -1,5 y -1,6 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día, respectivamente, en el mes 6.

En el Estudio de PsA-I, la resolución de entesitis en el mes 3 se produjo en el 33,3%, 40,6%, 47,4% y 21,5% de los pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada dos semanas y placebo, respectivamente. En el Estudio de PsA-II, la resolución de entesitis en el mes 3 se produjo en el 39,8%, 32,3% y 21,5% de los pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

En pacientes con dactilitis en el período inicial, se observaron indicios de beneficios en dactilitis con el tratamiento con XELJANZ®. En el Estudio de PsA-I el cambio desde el período inicial en el puntaje de Severidad de Dactilitis fue -3,5, -5,5, -4,0 y -2,0 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente, en el mes 3; y -7,4, -7,5 y -6,1 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, respectivamente, en el mes 12. En el Estudio de PsA-II, el cambio desde el período inicial en el puntaje de Severidad de Dactilitis fue de -5,2, -5,4 y -1,9 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente, en el mes 3; y -6,0 y -6,0 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día, respectivamente, en el mes 6.

En el Estudio de PsA-I, la resolución de dactilitis en el mes 3 se produjo en el 34,4%, 60,0%, 46,6%, y 32,8% de los pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente. En el Estudio de PsA-II, la resolución de dactilitis en el mes 3 se produjo en el 51,5%, 50,8% y 28,6% de los pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

Se evaluó la evidencia de beneficios en manifestaciones cutáneas de artritis psoriásica según PASI75 (≥75% de mejora desde el período inicial en el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis),

en pacientes con artritis psoriásica activa que tuvieron un BSA psoriásico total de ≥3%. En el Estudio de PsA-I, las tasas de los pacientes con respuesta de PASI75 en el mes 3 fueron más altas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo. En el Estudio de PsA-II, las tasas de los pacientes con respuesta de PASI75 en el mes 3 fueron más altas (sin importancia estadística) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y más altas para XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo. Después del mes 3, el beneficio en este dominio se mantuvo o mejoró hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

La actividad de enfermedad de artritis psoriásica también se determinó mediante Mínima Actividad de la Enfermedad (MAE) y Puntaje de Actividad de Artritis Psoriásica (PASDAS). En el Estudio de PsA-I, las tasas de MAE en el mes 3 fueron del 26%, 26%, 25% y 7% en pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente. En el Estudio de PsA-II, las tasas de MAE en el mes 3 fueron del 23%, 21% y 15% en pacientes con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente. Después del mes 3 en pacientes tratados con XELJANZ®, las tasas de MAE se mantuvieron o mejoraron hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA I).

En el Estudio de PsA-I, el cambio desde el período inicial en el PASDAS en el mes 3 fue de -2,0, -2,4, -2,2 y -1,2 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente. En el Estudio de PsA-II, el cambio desde el período inicial en el PASDAS en el mes 3 fue -1,9, -2,1 y -0,8 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente. Después del mes 3 en pacientes tratados con XELJANZ®, el cambio desde el período inicial en el PASDAS se mantuvo o mejoró hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA I).

Función Física

La mejora en la función física se determinó mediante el HAQ-DI. Los pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® 10 mg dos veces al día demostraron mejoras mayores ($p \leq 0,05$) desde el período inicial en la función física en comparación con el placebo en el mes 3 (Tabla 12). La mejora de HAQ-DI desde el período inicial en pacientes tratados con XELJANZ® se mantuvo o mejoró hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

Tabla 12: Cambio desde el Período Inicial en HAQ-DI en los Estudios de PsA-I y PsA-II.

	Cambio de la Media de Mínimos Cuadrados desde el Período Inicial en HAQ-DI: Diferencia Respecto al Placebo				
	Pacientes con Respuesta Inadecuada de DMARD Sintético Convencional[b] (sin tratamiento previo con TNFi)			**Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi[c]**	
	Estudio de PsA-I			**Estudio de PsA-II**	
Grupo de Tratamiento	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**	**Adalimumab 40 mg SC c/2S**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día**
N[a]	107	104	106	129	132
mes 3	-0,17*	-0,22*	-0,20*	-0,25*	-0,22*

[a] N es la cantidad total de pacientes en el análisis estadístico.

[b] Respuesta inadecuada a al menos un DMARD sintético convencional (DMARDsc) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.

[c] Respuesta inadecuada a al menos un inhibidor de TNF (TNFi) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.

[*] $p \leq 0,05$ para tratamiento activo frente a placebo.

La tasa de respuesta de HAQ-DI (respuesta definida como una disminución desde el período inicial de ≥0,35) en el mes 3 en los Estudios de PsA-I y PsA-II fue de 53% y 50%, respectivamente en pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 55% y 41%, respectivamente en pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día, 31% y 28%, respectivamente en pacientes que recibían placebo y 53% en pacientes que recibían adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (Estudio de PsA-I solamente).

Otros Resultados Relacionados con la Salud

El estado de salud general se evaluó a través de la encuesta de salud del Formulario Breve (SF-36). En los Estudios de PsA-I y PsA-II, los pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® 10 mg dos veces al día tuvieron mejoras mayores desde el período inicial en comparación con el placebo en el puntaje del Resumen del Componente Físico (PCS) y en el puntaje del dominio de la función física y ningún empeoramiento en el puntaje del Resumen del Componente Mental (MCS) en el mes 3. Las mejoras en el SF-36 se mantuvieron hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

Los resultados de salud relacionados con la fatiga se evaluaron mediante la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F). En los Estudios de PsA-I y PsA-II, los pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® 10 mg dos veces al

día tuvieron una mejora mayor desde el período inicial en comparación a placebo en el puntaje total de FACIT-F, puntaje de dominio de experiencia y puntaje de dominio del efecto en el mes 3.

Las mejoras en FACIT-F se mantuvieron hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

Respuesta Radiográfica

En el Estudio de PsA-I, la progresión del daño articular estructural se evaluó radiográficamente utilizando el Puntaje Total de Sharp modificado por Van der Heijde (mTSS, por sus siglas en inglés) y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento de mTSS desde el período inicial de >0,5) se evaluó en el mes 12. En el mes 12, 96%, 95%, y 98% de los pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg por vía SC cada 2 semanas, respectivamente, no tuvieron progresión radiográfica (aumento de mTSS desde el período inicial de ≤0,5).

Espondilitis anquilosante

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ® para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó un ensayo de confirmación controlado con placebo (Estudio AS-I) y un ensayo de rango de dosis (Estudio AS-II). Los pacientes tenían enfermedad activa según lo definido tanto por el Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) como por la puntuación de dolor de espalda (pregunta 2 de BASDAI) mayor o igual a 4 a pesar de la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o DMARD.

Ensayo confirmatorio (Estudio AS-I)

El estudio AS-I fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas de duración del tratamiento en 269 pacientes adultos que tuvieron una respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 AINE. Los pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o placebo durante 16 semanas de tratamiento ciego y luego todos avanzaron a XELJANZ® 5 mg dos veces al día durante 32 semanas adicionales. El criterio principal de valoración fue evaluar la proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 en la semana 16.

Aproximadamente el 7 % y el 21 % de los pacientes usaron metotrexato o sulfasalazina concomitante, respectivamente, desde el inicio hasta la semana 16. A los pacientes se les permitió recibir una dosis baja estable de corticosteroides orales (recibida por el 8,6 %) y/o AINE (recibida por el 81,8 %) desde el inicio hasta la semana 48. El veintidós por ciento de los pacientes (22%) tuvo una respuesta inadecuada a 1 o 2 bloqueadores del TNF.

Respuesta clínica

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día lograron mayores mejoras en las respuestas ASAS20, ASAS40 y ASAS 5/6 en comparación con el placebo en la Semana 16 (Tabla 13). Las respuestas se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Tabla 13: Respuestas de ASAS20, ASAS40, y ASAS 5/6 a la semana 16, Estudio AS-I

	Placebo (N=136)	**XELJANZ® 5 mg Dos veces al día (N=133)**	**Diferencia con el placebo (IC del 95%)**
Respuesta de ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Respuesta de ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**
Respuesta de ASAS 5/6, %	7	44	36 (27; 46)**

* Controlado por Error de tipo I

** p < 0,0001.

Las mejoras en los componentes de la respuesta ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad fueron mayores en XELJANZ® 5 mg dos veces al día en comparación con el placebo en la Semana 16, como se muestra en la Tabla 14. Las mejoras se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

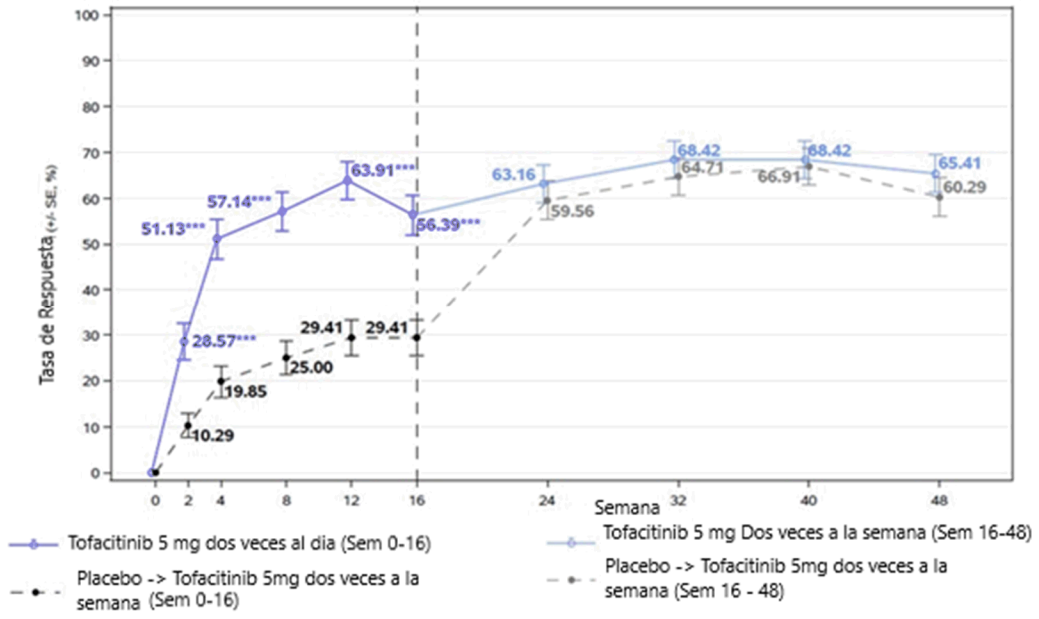
Tabla 14: Componentes de ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad en la semana 16, estudio AS-I

	Placebo (N=136)		**XELJANZ® 5 mg dos veces al día (N=133)**		
	Línea Base (promedio)	**Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)**	**Línea Base (promedio)**	**Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)**	**Diferencia con el placebo (IC del 95%)**
Componentes de ASAS					
- Evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad (0-10)[a,]*	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
- dolor de columna total (0-10)[a,]*	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
-BASFI (0-10)[b,]*	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
-Inflamación (0-10)[c,]*	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Puntuación BASDAI [d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**

	Placebo (N=136)		XELJANZ® 5 mg dos veces al día (N=133)		
	Línea Base (promedio)	**Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)**	**Línea Base (promedio)**	**Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)**	**Diferencia con el placebo (IC del 95%)**
BASMI[e,*]	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP[f,*] (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp[g,*]	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* Controlado por Error de tipo I.
** p < 0,0001.
[a] Medido en una escala de calificación numérica con 0 = inactivo o sin dolor, 10 = dolor muy activo o muy intenso.
[b] Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath medido en una escala de calificación numérica con 0 = fácil y 10 = imposible.
[c] La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez informadas por pacientes en BASDAI.
[d] Puntuación total del índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath.
[e] Índice de metrología de la espondilitis anquilosante de Bath.
[f] Proteína C reactiva de alta sensibilidad.
[g] Puntuación de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante con proteína C reactiva.
LSM = media de mínimos cuadrados

La mejora en la respuesta ASAS20 se observó por primera vez en la Semana 2. El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 por visita se muestra en la Figura 3.**Figura 3: Respuesta ASAS20 a través del tiempo hasta la semana 48, Estudio AS-I**



* para valor de p ≤0,05, ** para valor de p <0,01 y *** para valor de p <0,001

[a] N=136 para placebo (y el placebo cambió a tofacitinib 5 mg dos veces al día) y N=133 para tofacitinib 5 mg dos veces al día en cada visita.

SE=error estándar.

Los pacientes con datos faltantes fueron tratados como no respondedores.

Otros resultados relacionados con la salud

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día lograron mayores mejoras desde el inicio del estudio en la calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés) (-4,0 frente a -2,0) y la puntuación total de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas - fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 ($p<0,001$). Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día lograron mejoras consistentemente mayores desde el inicio del estudio en el componente sumario físico (PCS, por sus siglas en inglés), y en las variables de Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general y Función social de la versión 2 del Cuestionario de Salud SF-36 (SF-36v2) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16.

Las mejoras de la puntuación FACIT-F Total se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Las mejoras en la ASQoL y en el PCS y en las dimensiones de Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general y Función social del SF-36v2 se mantuvieron en la Semana 48 en pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por una rápida absorción (los picos de concentraciones plasmáticas se alcanzan en 0,5 a 1 hora), una rápida eliminación (semivida de ~3 horas) y aumentos proporcionales con la dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas con una acumulación insignificante después de una administración de dos veces por día.

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe adecuadamente, con una biodisponibilidad oral del 74%. La coadministración de XELJANZ® con una comida con alto contenido en grasas no modificó el ABC, aunque se redujo la $C_{máx}$ en un 32%. En los ensayos clínicos, se administró tofacitinib independientemente de las comidas.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% del tofacitinib en circulación se encuentra unido a proteínas. Tofacitinib se une de forma predominante a la albúmina y no parece unirse a la glucoproteína $\alpha 1$ ácida. Tofacitinib se distribuye de manera equitativa en los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración para el tofacitinib son de aproximadamente el 70% del metabolismo hepático y del 30% de excreción renal del medicamento primario. El metabolismo de tofacitinib está principalmente mediado por la CYP3A4 con una contribución menor de la CYP2C19. En un estudio radiomarcado en seres humanos, más del 65% de la radioactividad circulante correspondía al medicamento inalterado y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han observado en especies animales y se predice que tienen ≤ 10% de la potencia de tofacitinib para inhibición 3/JAK1. No se detectó ninguna evidencia de conversión estérica en muestras humanas. La actividad farmacológica del tofacitinib se atribuye a la molécula primaria. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para la resistencia a múltiples medicamentos (MDR, por sus siglas en inglés) 1, pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), ni para el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/1B3, ni para el transportador de cationes orgánico (OCT) 1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1/3 ni la proteína asociada con la resistencia a múltiples medicamentos (MRP) en concentraciones clínicamente significativas.

En la Figura 4, se informan los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de administración para las poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas.

Las modificaciones requeridas para las poblaciones especiales se describen en la Sección 4.2.

Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis reumatoidea indicó que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal (40 kg, 140 kg) fue similar a la de un paciente con 70 kg. Se estimó que los pacientes de 80 años tenían un ABC <5% mayor en relación con la media de edad de 55 años. Se estimó que las mujeres tenían un ABC 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también demostraron que no hubo mayores diferencias en el ABC del tofacitinib entre pacientes caucásicos, negros y asiáticos. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución que provocó concentraciones mayores en el pico ($C_{máx}$) y concentraciones menores en el valle ($C_{mín}$) en los pacientes más delgados. Sin embargo, esta diferencia no se considera de importancia clínica. La variabilidad entre los sujetos (coeficiente porcentual de variación) en el ABC del XELJANZ® se estima que es de aproximadamente el 27%.

Farmacocinética en Pacientes con Artritis Psoriásica Activa

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa indicó que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal [61 kg, 109 kg

(percentiles 10 y 90 en el conjunto de datos poblacional)] fue similar a la de un paciente de 83,3 kg. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 80 años tuvieron valores de ABC un 10% más alto en relación con la edad promedio de 50 años. Se calculó que las mujeres tuvieron valores de ABC un 5% más bajos en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no existen mayores diferencias en el ABC de tofacitinib entre pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se calculó que la variabilidad entre sujetos (coeficiente porcentual de variación) en ABC de XELJANZ® es de aproximadamente 32%.

Farmacocinética en pacientes con espondilitis anquilosante activa

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con espondilitis anquilosante activa indicó que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib, según la edad, el peso, el sexo y la raza. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 64 años tenían un aclaramiento un 11 % más bajo en relación con los pacientes con una mediana de edad de 40 años. Se estimó que las mujeres tenían una depuración un 2 % mayor en comparación con los hombres y que los pacientes asiáticos tenían un aclaramiento un 10 % menor en comparación con los pacientes no asiáticos. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente porcentual de variación) en el ABC de tofacitinib es de aproximadamente el 28 % en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave tuvieron un ABC 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver Sección 4.2). En los pacientes con enfermedad renal terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

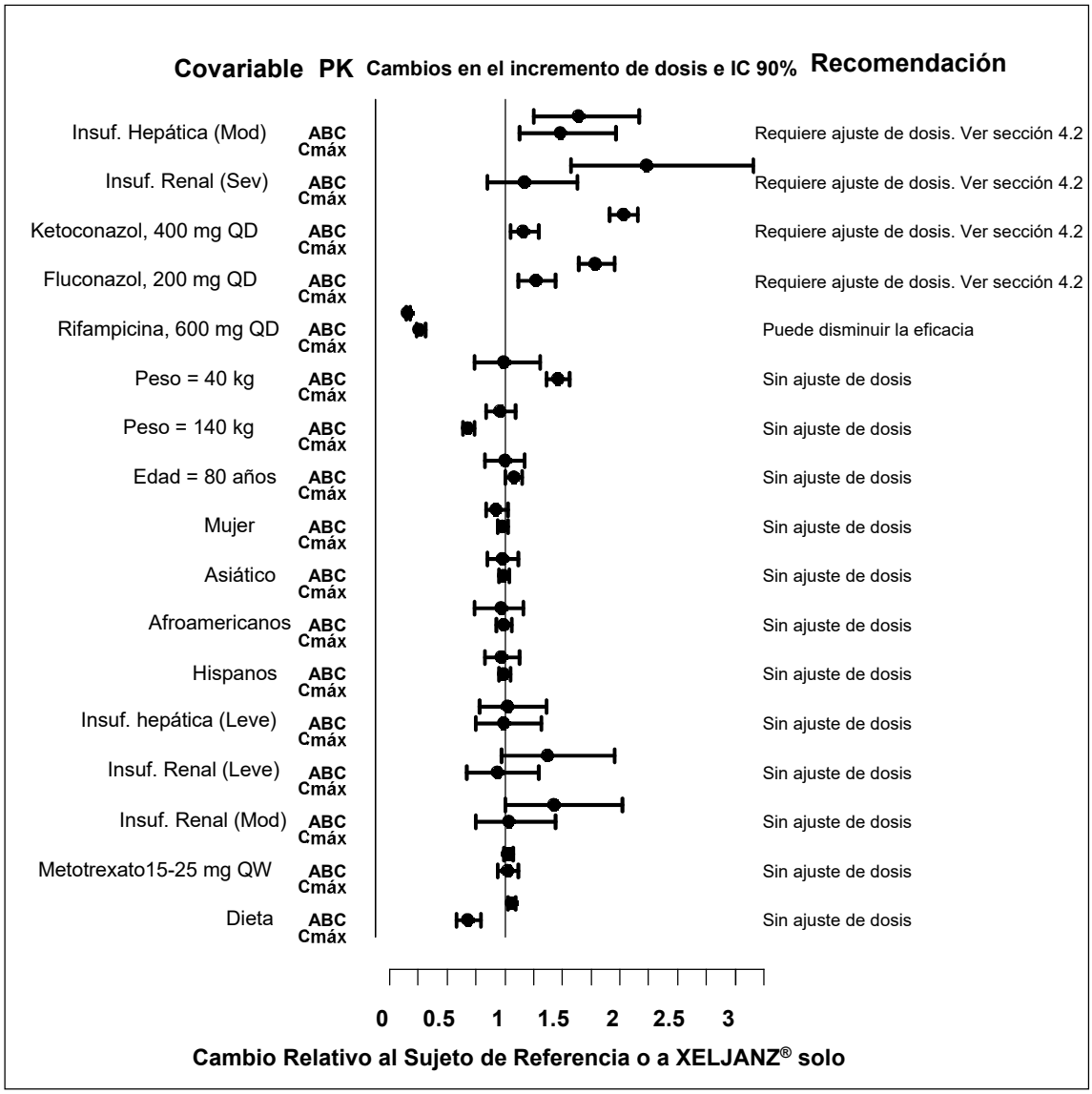
Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron un ABC 3% y 65% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. No se investigó a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética, la seguridad ni la eficacia del tofacitinib en los pacientes pediátricos.

Figura 4: XELJANZ® Recomendaciones de administración basadas en los datos farmacocinéticos*



Comparaciones de peso, edad, sexo y raza están basados en datos de pacientes con AR, con valores de referencia de 70 kg, 55 años, masculino y caucásico, respectivamente.

Nota: Los grupos de referencia para los datos de insuficiencia hepática y renal son sujetos con función hepática o renal normal, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios de interacciones medicamentosas y del efecto de las comidas es la administración de XELJANZ® solo: Mod=moderado; Grv=grave; Ins=insuficiencia

* Ajuste de dosis para poblaciones especiales se describen en Sección 4.2

5.3. Datos de seguridad preclínica

En los estudios no clínicos, se observaron efectos en el sistema inmunitario y hematopoyético que se atribuyeran a las propiedades farmacológicas (inhibición JAK) del tofacitinib. Se observaron

efectos secundarios de la inmunosupresión, como infecciones bacterianas y virales y linfoma, con dosis de importancia clínica. Otros hallazgos con dosis muy superiores a las exposiciones en seres humanos incluyeron los efectos en el hígado, pulmón y sistema gastrointestinal.

Se observaron casos de linfoma en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes con tofacitinib en dosis de 5 mg/kg, dos veces por día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para los linfomas fue de 1 mg/kg, dos veces por día. El ABC no unido con 1 mg/kg, dos veces por día, fue de 341 ng•h/mL, que es aproximadamente la mitad del ABC no unido con 10 mg, dos veces por día y similar al ABC no unido con 5 mg, dos veces al día, en los seres humanos.

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

El potencial carcinogénico del tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogénesis en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración y en estudios de carcinogénesis en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con una dosis alta de 200 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~19 veces el ABC en seres humanos con 10 mg, dos veces por día). Se observaron células tumorales de Leydig benignas en ratas: los tumores de células de Leydig benignas en ratas no están asociados 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 dosis ≥30 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~41 veces el ABC en seres humanos con 10 mg, dos veces por día). Se observaron timomas benignos en ratas hembra con dosis de tan solo 100 mg reducidas a dosis de 75 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~94 veces el ABC en seres humanos con 10 mg, dos veces por día).

Se demostró que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos; además, posee efectos en la fertilidad de las ratas hembra, en el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos en la fertilidad de machos, la motilidad de los espermatozoides ni en la concentración de los espermatozoides. Tofacitinib se segregó con la leche de las ratas en período de lactancia materna. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, los efectos relacionados con tofacitinib en el sistema inmunitario fueron similares a los de animales adultos. No hubo efectos relacionados con tofacitinib en el sistema reproductivo o el desarrollo óseo en machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Recubrimiento de la tableta: Opadry II blanco, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No corresponde.

6.3 Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protéjase de la luz. Almacene el producto en el envase original.

Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Presentaciones comerciales:
Frasco con 28 tabletas recubiertas + inserto
Frasco con 60 tabletas recubiertas + inserto

Muestra médica:
Frasco con 60 tabletas recubiertas + inserto

6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

No hay requisitos especiales.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg - Alemania
Importado y Distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador

LLD_Ecu_CDSv38.0_17Dec2024_v1