



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Xeljanz XR® Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 11 mg (tofacitinib)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeljanz XR®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada, de 11 mg, contiene 17,77 mg de citrato de tofacitinib que equivalen a 11 mg del principio activo en base libre tofacitinib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos ovalados color rosa de liberación prolongada (comprimido de 11 mg).

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

Toda la información proporcionada en esta sección para las indicaciones de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (PsA) y espondilitis anquilosante (AS) activa aplican a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa (CU) aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Artritis Reumatoide

Xeljanz XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede ser usado como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos.

Artritis Psoriásica

Xeljanz XR (tofacitinib) se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa quienes han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de Xeljanz XR en combinación con FARMEs biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.



Espondilitis Anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

Xeljanz XR (tofacitinib) está indicado **únicamente para el mantenimiento** del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de moderada a severamente activa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticoides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Consulte la sección 4.2 para información sobre la inducción del tratamiento de CU en esta población.

4.2. Posología y Método de Administración:

Xeljanz XR no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse en combinación con FARMES biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-12/IL23, anti-integrinas, moduladores de coestimulación selectiva y con inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

El tratamiento con Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que se controle dicha infección.

Método de Administración

Xeljanz XR se administra por vía oral con o sin alimentos.

Trague los comprimidos de Xeljanz XR enteros e intactos. No los rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide

Xeljanz XR puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARMES no biológicos.

La dosis recomendada es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{\text{máx}}$) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información que se proporciona en esta sección correspondiente a la indicación de artritis reumatoide se aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que ambos contienen el mismo principio activo (tofacitinib).



Cambio de Xeljanz Comprimidos a Xeljanz XR Comprimidos para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a Xeljanz XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg administrados una vez al día en combinación con FARMES sintéticos convencionales (FARMEsc).

La eficacia de Xeljanz XR como monoterapia no ha sido estudiada en pacientes con artritis Psoriásica.

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y $C_{máx}$) a Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información que se proporciona en esta sección correspondiente a la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que ambos contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz Comprimidos a Xeljanz XR Comprimidos para la Posología para la Artritis Psoriásica

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a Xeljanz XR 11 mg una vez al día.

Posología para Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg administrados una vez al día.

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y $C_{máx}$) a Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información provista en esta sección para la indicación de espondilitis anquilosante es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Cambio de comprimidos Xeljanz a comprimidos Xeljanz XR para la Posología para la Espondilitis Anquilosante

A los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día se les puede cambiar de tratamiento a Xeljanz XR 11 mg una vez al día el día siguiente de la última dosis de Xeljanz 5 mg.



Posología para Colitis Ulcerosa

Xeljanz 5 mg y 10 mg

La dosis recomendada de Xeljanz para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa es de 10 mg, administrada por vía oral dos veces al día como tratamiento de inducción, durante al menos 8 semanas, seguida por 5 mg o 10 mg administrada dos veces al día como tratamiento de mantenimiento según la respuesta terapéutica.

En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total).

Discontinuar el tratamiento de inducción en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Es posible que los pacientes que no pueden mantener el beneficio terapéutico con Xeljanz 5 mg dos veces al día, obtengan un beneficio al aumentar la dosis a Xeljanz 10 mg administrados dos veces al día.

En el caso de pacientes refractarios al tratamiento, tales como pacientes que fracasaron previamente con la terapia con antagonistas del TNF, se debería tener en consideración para la continuación de la dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día, a fin de mantener el beneficio terapéutico, siempre que el paciente no presente un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso (TEV). Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticoides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo con la práctica disponible.

En general, use la dosis efectiva más baja para mantener el beneficio terapéutico.

Xeljanz XR 11 mg

Se recomienda Xeljanz XR 11 mg administrada por vía oral una vez al día como mantenimiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa después de lograr una respuesta terapéutica con Xeljanz 5 mg dos veces al día.



Cambio de Xeljanz Comprimidos a Xeljanz XR Comprimidos para la Posología para la Colitis Ulcerosa

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a Xeljanz XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de posología debido a alteraciones en los resultados de laboratorio (consulte la sección 4.4)

Es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir la dosificación para tratar las alteraciones en los resultados de laboratorio relacionadas con la dosis, incluidas la linfopenia, la neutropenia y la anemia, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3 a continuación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con un recuento de linfocitos <750 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de dosis para linfopenia

Recuento bajo de linfocitos (consulte la sección 4.4)	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 750	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el recuento sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, las dosis se deben reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el recuento sea superior a 750, se debe reanudar el tratamiento, según sea clínicamente apropiado.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de dosis para neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (consulte la sección 4.4)
--

Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantenga la dosis.
RAN de 500 a 1000	<p>En el caso de una reducción persistente en este rango, interrumpa la administración de Xeljanz XR hasta que el RAN sea >1000.</p> <p>Cuando RAN sea >1000, vuelva a tomar Xeljanz XR 11 mg una vez al día.</p> <p>Para los pacientes que reciben Xeljanz 5 mg dos veces al día, interrumpa la dosificación de Xeljanz. Cuando RAN sea >1000 células/mm³, continuar con Xeljanz 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para los pacientes que reciben Xeljanz 10 mg dos veces al día, reducir la dosis de Xeljanz a 5 mg dos veces al día. Cuando RAN sea >1000 células/mm³, aumentar a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.</p>
RAN <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de Posología para Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina (consulte la sección 4.4)	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y $\geq 9,0$ g/dL	Mantenga la dosis.
Disminución de > 2 g/dL o $< 8,0$ g/dL (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Si la dosis de Xeljanz XR es 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa es Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio (consulte las secciones 4.4 y 5.2).



Si la dosis es de Xeljanz 10 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz XR 11 mg una vez al día (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

A continuación, se entregan recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no se requieren ajustes de la dosis.

La dosis recomendada es Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Espondilitis Anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg día por medio, en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio, en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Colitis Ulcerosa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En el caso de pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, pero no limitados a los que deben someterse a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz XR es de 11 mg día por medio si la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 11 mg una vez al día (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

En el caso de pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, pero no limitados a los que deben someterse a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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



Si la dosis de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio.

Si la dosis es de Xeljanz 10 mg dos veces al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz XR 11 mg una vez al día.

A continuación, se proporcionan las recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de la dosis.

Xeljanz XR no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa.

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica

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

Xeljanz XR no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa.

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Espondilitis Anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz XR en pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Colitis Ulcerosa

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

No se debe administrar Xeljanz XR en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día o Xeljanz XR 11 mg una vez al día, cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, o Xeljanz XR 11 mg día por medio, cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día (consulte las secciones 4.4 y 5.2).



Pacientes que reciben inhibidores de la 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y la 2C19 del citocromo 2C19 (CYP2C19)

En el caso de las indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz XR 11 mg una vez al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio. A continuación, se proporcionan las recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan lugar tanto a una inhibición moderada de CYP3A4 como a una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Artritis Psoriásica

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o de Xeljanz XR es de 11 mg día por medio en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg día por medio en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg día por medio en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Colitis Ulcerosa

En el caso de pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten en una inhibición moderada de CYP3A4 y en una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis de Xeljanz XR se debería reducir a 11 mg día por medio si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes que reciben inductores del citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de Xeljanz XR con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina) puede causar la desaparición o la reducción de la respuesta clínica (consulte la sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de la CYP3A4 con Xeljanz XR.



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la posología en pacientes de 65 años y mayores.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Xeljanz XR en niños desde neonatos a menores de 18 años.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo y lactancia

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para la Administración

Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y a Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Infecciones Serias

Se informaron infecciones serias y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben inmunomoduladores, incluidos los FARMES biológicos y Xeljanz. Las infecciones serias más comunes informadas durante el tratamiento con Xeljanz incluyen neumonía, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, *Cryptococcus*, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster con afección de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por virus BK y listeriosis durante la administración de Xeljanz. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones serias, que no se informaron en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis).

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

No se debe iniciar la administración de Xeljanz XR en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes



de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una infección seria u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan afecciones subyacentes que podrían predisponerlos a la infección, o pacientes mayores de 65 años.

Los pacientes deben supervisarse detenidamente a fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz XR. Se debe interrumpir el tratamiento con Xeljanz XR si un paciente desarrolla una infección seria, una infección causada por un organismo oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Xeljanz XR debe someterse a una evaluación diagnóstica inmediata y completa apropiada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente se debe controlar con atención.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con diabetes (consulte la sección 4.8). También se recomienda tener precaución en el caso de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más propensos a contraer infecciones. Se han informado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz XR, un inhibidor de la Januscinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno de poscomercialización, aunque se desconoce la función de la inhibición de la JAK en estos eventos.

El riesgo de contraer infecciones podría ser mayor con grados mayores de linfopenia, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios relacionados con la interrupción del tratamiento y el monitoreo de la linfopenia se analizan en la sección 4.2.

Tuberculosis

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que hayan estado expuestos a la tuberculosis o que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar la presencia de infección latente o activa y, según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz XR.

Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento con antimicobacterianos estándar antes de la administración de Xeljanz XR.

El tratamiento antituberculoso también debe considerarse antes de la administración de Xeljanz XR en aquellos pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que una evolución adecuada de tratamiento no se puede confirmar y para pacientes con un resultado de prueba negativo para tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para la infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.



Los pacientes deben ser monitoreados detenidamente para determinar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

Reactivación Viral

La reactivación viral se ha informado con el tratamiento con FARMES, y se han observado casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Xeljanz XR. En un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores 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 (consulte la sección 5.1). Se han informado casos poscomercialización de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Xeljanz. Se desconoce el efecto de Xeljanz XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes que dieron positivo para hepatitis B o C. Las pruebas de detección de la hepatitis viral se deben realizar conforme a las directrices clínicas antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz.
- Pacientes con RAL inferior a 1000 células/mm³
- Pacientes con AR prolongados que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) biológicos
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman Xeljanz XR en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un estudio a gran escala aleatorizado PASS en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor adicional de riesgo cardiovascular, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de 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 de TNF (consulte la sección 5.1). Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (consulte las secciones 4.8 y 5.1).

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio (consulte la sección 5.1).

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use Xeljanz XR con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo para TEV (como antecedentes de trombosis). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV.



Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver sección 4.2).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC ≥ 30), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Eventos cardiovasculares adversos mayores (incluyendo el infarto de miocardio)

En un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide 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 (consulte la sección 5.1). ECAM, incluyendo episodios de infarto de miocardio, fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo 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 que son fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (como antecedentes de ASCVD, por sus siglas en inglés). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar una decisión sobre el inicio o la continuación del tratamiento (consultar la Sección 5.1).

Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos (Excepto Cáncer de Piel No Melanoma [CPNM])

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz XR antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia maligna actual o anterior distinta del cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con Xeljanz XR en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas.

Se observó un aumento de las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un estudio a gran escala aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1). Las neoplasias malignas excluyendo las CPNM fueron más comunes en pacientes



de 65 años y mayores, y en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (como malignidad actual o antecedentes de malignidad). En pacientes con estos riesgos factores, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar una decisión sobre el inicio o la continuación del tratamiento (consultar la Sección 5.1).

Se han observado linfomas en pacientes tratados con Xeljanz XR y en pacientes tratados con Xeljanz en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1). Los pacientes con artritis reumatoide, en especial quienes tienen una enfermedad muy activa, pueden correr más riesgo (hasta varios múltiples) que la población general de presentar linfoma. El rol de Xeljanz en el desarrollo del linfoma es incierto.

Se han observado cánceres de pulmón en pacientes tratados con Xeljanz XR. También se observaron cánceres de pulmón en pacientes tratados con Xeljanz en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide 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 (consulte la 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 actuales o pasados. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de Xeljanz XR en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias en los estudios clínicos y en el ajuste posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el rol del tratamiento con Xeljanz XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

A continuación, se presentan las recomendaciones para los casos de cáncer de piel no melanoma.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluidos los CPNM), incluyendo 5 linfomas en 26 pacientes a quienes se administraba Xeljanz/Xeljanz XR más FARMES, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluidos los CPNM) en pacientes del grupo de placebo/placebo más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo de adalimumab y 1 en 1 paciente del grupo de metotrexato. Se trató a 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con Xeljanz por periodos de como máximo 2 años, mientras que 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) recibieron tratamiento con placebo durante 6 meses como máximo y 204 pacientes (179 pacientes-año de observación) recibieron tratamiento con adalimumab durante 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de neoplasias malignas y linfoma fue de 0,66 eventos y 0,13 eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en los grupos de Xeljanz.



En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluidos los CPNM) y linfoma fue de 0,97 eventos y 0,09 eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.

En un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide 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 (consulte la sección 5.1). Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, se diagnosticaron 3 neoplasias malignas (excluidos los CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) en tratamiento con Xeljanz más FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) (6 a 12 meses de exposición), en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más FARMEsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-años) en el grupo con adalimumab más FARMEsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de neoplasias malignas (excluidos los CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año 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 comprendida por los 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 y en el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluidos los CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Espondilitis Anquilosante

En la población de seguridad combinada compuesta de 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 por hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

Colitis Ulcerosa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo, no hubo neoplasias (sin incluir CPNM) en ningún grupo de Xeljanz. En toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz para colitis ulcerosa, se han informado neoplasias (sin incluir CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-año.

Cáncer de Piel No Melanoma

Se informaron casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con Xeljanz XR. También se reportaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide 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 (consulte la sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes previos de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel (consulte la Tabla 4 de la sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, incluyendo un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1). Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide, la tasa de incidencia de perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y extensión a largo plazo) de todos los grupos del tratamiento y todas las dosis fue de 0,11 eventos por cada 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides en forma concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con Xeljanz en el desarrollo de perforación gastrointestinal. 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-año con terapia con Xeljanz. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no hubo eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron Xeljanz por hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para colitis ulcerosa, se produjo perforación gastrointestinal (todos los casos) en 2 (0,2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0,9%) pacientes que recibían placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para colitis ulcerosa, no se informó perforación gastrointestinal (todos los casos) en pacientes tratados con Xeljanz y sí se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz XR se debe utilizar con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Riesgo cardiovascular

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

Enzimas hepáticas



El tratamiento con Xeljanz se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con Xeljanz en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de Xeljanz hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con Xeljanz XR en estudios clínicos y en el entorno de poscomercialización.

En estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de 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 cada 100 pacientes-años, respectivamente.

En un amplio estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con Xeljanz e inhibidores del TNF (consulte la sección 5.1).

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de 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 en tratamiento con Xeljanz XR. Algunos eventos fueron serios. Varios de estos eventos se produjeron en pacientes con historial de varias alergias. Si se produce una reacción de hipersensibilidad seria, suspenda inmediatamente el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la posible causa o causas de la reacción.

Parámetros de laboratorio

Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Los recuentos de linfocitos <750 células/mm³ estaban relacionados con una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <750 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado <750 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz XR. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos, consulte la Sección 4.2.



Neutrófilos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/ mm^3) en comparación con el placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, $\text{RAN} <1000$ células/ mm^3). Para pacientes que toman Xeljanz XR 11 mg una vez al día que desarrollan un RAN constante de 500 a 1000 células/ mm^3 , se debe interrumpir la administración de la dosis de Xeljanz XR hasta que el RAN sea >1000 células/ mm^3 . En los pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/ mm^3 , no se recomienda el tratamiento con Xeljanz XR. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (consulte las secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz XR debe interrumpirse en pacientes que presenten niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyo nivel de hemoglobina disminuya en >2 g/dL con el tratamiento. La hemoglobina debe monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (consulte las secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos por lo general se observaron en el plazo de las 6 semanas. También se reportaron aumentos del colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

La evaluación de los parámetros lipídicos se debe efectuar aproximadamente de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento con Xeljanz XR. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con las directrices clínicas (p. ej., Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol [National Cholesterol Educational Program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol LDL y total asociados con Xeljanz pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microbios vivos atenuados a pacientes que reciben Xeljanz. Se recomienda no administrar este tipo de vacunas simultáneamente con Xeljanz XR. Se recomienda que todos los pacientes actualicen su programa de vacunación de acuerdo con las directrices actuales de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR. El intervalo comprendido entre las vacunas de microbios vivos y el comienzo del tratamiento con tofacitinib debe coincidir con los lineamientos actuales de vacunación relacionados con agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra la vacuna contra el herpes zóster, solamente se podrá administrar a



pacientes con antecedentes conocidos de varicela o que sean seropositivos para el virus zóster de varicela. La vacunación se debe producir al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de comenzar a administrar agentes inmunomoduladores tales como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas de influenza y de polisacáridos antineumocócicos en pacientes con artritis reumatoide que iniciaban el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo. Un porcentaje similar de pacientes lograron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna de influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y con placebo (62%). Se observó una modesta reducción en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna polisacárida antineumocócica (≥ 2 veces el aumento en ≥ 6 de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con tofacitinib (62%) y monoterapia con metotrexato (62%), en comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes que recibieron tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacáridas antineumocócica y de influenza en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y de influenza. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con tofacitinib (66% frente a 89%).

En un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide sobre la administración de metotrexato de base, se evaluaron las respuestas humoral y mediada por células a la inmunización con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La vacunación se realizó entre 2 y 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 herpes zóster, los receptores de tofacitinib y placebo mostraron respuestas humoral y mediada por células similares (cambio medio de los anticuerpos IgG VZV de 2,11 ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y de 1,74 ante placebo dos veces al día; aumento de IgG VZV $\geq 1,5$ en el 57% de quienes recibieron tofacitinib y en 43% de quienes recibieron placebo; cambio medio de células formadoras de manchas ELISPOT células T VZV de 1,5 mg ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1,29 ante placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y más.

En este estudio, un paciente presentó diseminación de la cepa de vacunas del virus zóster de varicela 16 días después de la vacunación. El paciente no había recibido tratamiento previo contra el virus de la varicela, según lo evidencia la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la falta de anticuerpos contra la varicela en el periodo inicial. Se interrumpió el tratamiento con tofacitinib, y el sujeto se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Las pruebas posteriores mostraron que este paciente presentó respuestas robustas de anticuerpos y linfocitos T antivariacela a la vacuna aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de la vacunación, tal como se espera para una infección primaria.



Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiente renal leve o moderada, no se requieren ajustes de la dosis.

La dosis recomendada es Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes con insuficiencia renal severa. Se proporcionan recomendaciones específicas del ajuste de dosis bajo cada indicación (consulte la sección 4.2).

En los ensayos clínicos, Xeljanz XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina iniciales (estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) <40 mL/min (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de la dosis.

La dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día o Xeljanz XR 11 mg día por medio en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se proporcionan recomendaciones específicas del ajuste de dosis bajo cada indicación (consulte la sección 4.2).

Xeljanz XR no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la sección 4.2). En ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz XR en pacientes con insuficiencia hepática severa ni en pacientes con serología positiva de VHB y VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis Reumatoide

Xeljanz XR no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con FARMES biológicos tales como los antagonistas del TNF, antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales antiCD20 y moduladores de coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Artritis Psoriásica

Xeljanz no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse en pacientes con artritis psoriásica activa en combinación con FARME biológicos como los antagonistas del TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como



azatioprina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de un aumento del riesgo de infección.

No se ha estudiado la administración de Xeljanz en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 4 en ensayos clínicos de Xeljanz.

Espondilitis Anquilosante

No se ha estudiado la administración de Xeljanz XR en combinación con FARMES biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina y no se recomienda.

Colitis Ulcerosa

No se han realizado estudios con Xeljanz XR y su administración se debe evitar en pacientes con colitis ulcerosa, en combinación con agentes biológicos, tales como antagonistas de TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina, debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y mayor riesgo de infección.

General

Se debe tener precaución al administrar Xeljanz XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación prolongada.

4.5. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Interacciones que Afectan la Administración de Xeljanz XR

Ya que tofacitinib se metaboliza mediante la CYP3A4, es posible la interacción con medicamentos que inhiben o inducen la CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta al administrarse conjuntamente con inhibidores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) (p. ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa tanto la inhibición moderada de CYP3A4 como la inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol) (consulte la sección 4.2).

La exposición a tofacitinib disminuye cuando tofacitinib se administra conjuntamente con inductores potentes de CYP (p. ej., rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 solos o la glucoproteína P modifiquen de manera significativa la farmacocinética (PK) de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una dosis única de tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 79%



y 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 17%. La administración combinada de tofacitinib de dosis múltiples con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o colitis ulcerosa. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (consulte la sección 4.2).

Posibilidad de que Xeljanz XR influya en la farmacocinética (PK) de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales enzimas humanas del CYP metabolizadoras de medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que exceden en 80 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. Estos resultados *in vitro* se confirmaron mediante una interacción medicamentosa en humanos que no mostraba cambios en la farmacocinética (PK) de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se coadministró con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina-5-difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT) [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] humanas metabolizadoras de medicamentos a concentraciones que exceden en 250 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

Los datos *in vitro* indican que también es bajo el potencial de tofacitinib para inhibir transportadores, como glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos, en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición a metotrexato no garantiza que haya modificaciones en la dosificación individualizada con metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador de cationes orgánicos (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con colitis ulcerosa, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib resulte en aumentos con relevancia clínica en el metabolismo de sustratos de CYP en los pacientes con AR y con colitis ulcerosa.



Población Pediátrica

Los estudios de interacción fármaco-fármaco se realizaron solamente en adultos.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de Xeljanz XR en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que tiene efectos en ratas sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri/posnatal (consulte la sección 5.3). No debería administrarse Xeljanz XR durante el embarazo a menos que sea evidentemente necesario.

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Xeljanz XR y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Tofacitinib se secretó en la leche de ratas lactantes (consulte la sección 5.3). Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche humana. Las mujeres no deben amamantar mientras reciben tratamiento con Xeljanz XR.

4.7. Efectos sobre la Capacidad de Utilizar Máquinas

No se realizaron estudios formales sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios doble ciego, controlados, multicéntricos de distintas duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I a VI; consulte la sección 5.1). En estos estudios, se asignó aleatoriamente y se trató a 3200 pacientes con monoterapia de Xeljanz 5 mg dos veces por día (616 pacientes) o 10 mg dos veces por día (642 pacientes) y con Xeljanz 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con FARME (incluyendo metotrexato).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoide de moderada a severa. La población del estudio con Xeljanz tenía una edad media de 52,1 años y un 83,2% eran mujeres.

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

Se trató un total de 6194 pacientes (estudios de Fase 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) con cualquier dosis de Xeljanz, con una duración media de 3,13 años, y se acumularon 19.405,8 pacientes-año de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz.



La información de seguridad también incluye un estudio de farmacovigilancia amplio (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor adicional de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extra articular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato. La mayoría (más del 90%) de los pacientes con tofacitinib que eran fumadores actuales o exfumadores tenían una duración de tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente.

Los pacientes fueron asignados al azar de manera abierta a tofacitinib de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables de evaluación coprimarias son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (ECAM); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica

Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día se estudiaron en 2 ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El estudio PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a FARMEsc y que no habían recibido tratamiento previo con un FARME biológico inhibidor del TNF (TNFi). El estudio PsA-I incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó la administración de adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El estudio PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada al menos a un TNFi aprobado. El estudio PsA-II incluyó un período de 3 meses controlado con placebo. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de un FARMEsc [la mayoría recibió metotrexato (78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, los pacientes se aleatorizaron y 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 con 65 años o más y a 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 cualquiera de los 2 ensayos clínicos controlados y doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo abierto se trataron inicialmente con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Desde el Mes 1, se permitió el aumento escalonado de la dosis a Xeljanz 10 mg dos veces al día, a criterio del investigador y también se permitió una reducción



posterior 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 (hasta el 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 por 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento por 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 activa (AS) en un ensayo clínico de Fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio AS-I) e incluido en un ensayo clínico de Fase 2 aleatorizado, de determinación de la dosis, doble ciego y controlado con placebo (Estudio AS-II).

El Estudio AS-I inscribió a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. El Estudio AS-I incluyó un periodo de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el cual los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg o placebo dos veces al día y un periodo de tratamiento abierto de 32 semanas en el cual todos los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

El Estudio AS-II inscribió a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. Este ensayo clínico incluyó un periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el cual los pacientes recibieron Xeljanz 2 mg, 5 mg, 10 mg o un placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un periodo de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, se trató a un total de 420 pacientes con Xeljanz 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De éstos, se trató a 316 pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día por hasta 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más; entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el periodo doble ciego controlado con placebo combinado, se aleatorizó a 185 pacientes y se los trató con Xeljanz 5 mg dos veces al día y se aleatorizó a 187 y se trataron con placebo por hasta 16 semanas. Se permitía el tratamiento concomitante con dosis estables de FARMEc, AINE o corticosteroides (≤ 10 mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con Xeljanz incluyó a 13 (3,1%) pacientes de 65 años o mayores y a 18 (4,3%) pacientes con diabetes en el periodo inicial.

Colitis Ulcerosa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de Fase 3 de diseño idéntico (UC-I y UC-II), un estudio de mantenimiento de Fase 3 (UC-III) y 1 estudio de inducción de Fase 2 de búsqueda de dosis (UC-V). Los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa fueron incluidos en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) durante un máximo de 8 semanas. Los pacientes que completaron el estudio UC-I o el estudio UC-II y lograron una respuesta clínica ingresaron al estudio UC-III. En el estudio UC-III, se volvió a aleatorizar a los pacientes, de tal modo que 198 pacientes recibieron



Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día y 198 pacientes recibieron placebo hasta por un máximo de 52 semanas. El uso concomitante de inmunosupresores o agentes biológicos estaba prohibido durante estos estudios. Las dosis estables concomitantes de corticoides orales estaban permitidas en los estudios de inducción, con reducción de la dosis de corticoides hasta la interrupción estipulada en el plazo de 15 semanas de haber ingresado al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, se evaluó la seguridad a largo plazo en un estudio abierto de extensión a largo plazo (estudio UC-IV).

Experiencia de Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más comunes en artritis reumatoide y artritis psoriásica fueron las infecciones serias (consulte la sección 4.4).

En los estudios de inducción y mantenimiento, entre todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en colitis ulcerosa fueron: trastornos gastrointestinales e infecciones.

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz como monoterapia o en combinación con FARME) 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 cualquier tipo de reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego, controlados con placebo o con metotrexato fue del 3,8% en los pacientes a quienes se administró Xeljanz y del 3,2% en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más comunes que causaron la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (producidas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz y al menos un 1% superior a la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis, faringitis.

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

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Xeljanz fue coherente con el perfil de seguridad de los pacientes con artritis reumatoide.

Espondilitis Anquilosante



En la espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz con una tasa al menos un 1% mayor que la tasa observada en los pacientes con placebo) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, influenza y fatiga.

Colitis Ulcerosa

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día y que eran al menos un 1% mayores que las observadas en pacientes que recibían placebo en los estudios de inducción (estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: aumento de creatina fosfocinasa en sangre, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, entre todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron trastornos gastrointestinales e infecciones y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa.

En los estudios clínicos controlados en colitis ulcerosa, se informó 1 caso de cáncer de mama en un paciente tratado con placebo y no se observó ningún caso de cáncer sólido ni linfoma en los pacientes tratados con Xeljanz. También se han observado neoplasias malignas en el estudio de extensión a largo plazo con pacientes con colitis ulcerosa tratados con Xeljanz, incluso cánceres sólidos y linfoma.

En estudios de inducción y mantenimiento, el motivo más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa. Sin incluir las discontinuaciones del tratamiento debido al empeoramiento de la colitis ulcerosa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de menos del 5% en los grupos de tratamiento con Xeljanz o con placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con Xeljanz fue coherente con el perfil de seguridad de Xeljanz en todas las indicaciones.

Las reacciones adversas al medicamento enumeradas en la tabla 4 se presentan según la Clasificación por Órganos o Sistemas (SOC) y la frecuencia, que se definen de acuerdo con estas pautas: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). Para cada Clasificación por Órganos y Sistemas y grupo de frecuencia, los efectos adversos se enumeran por severidad en orden descendente.

Tabla 4.a: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC ^a

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Infecciones e Infestaciones	Neumonía Influenza Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simple Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Tuberculosis del sistema nervioso central ^b Meningitis criptocócica ^b Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrotizante ^b Bacteriemia ^b Bacteriemia estafilocócica ^b Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Neumonía neumocócica ^b Neumonía bacteriana Encefalitis ^b Infección micobacteriana atípica ^b Infección compleja por <i>Mycobacterium avium</i> ^b Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana ^c
Neoplasias Benignas, Malignas y No Especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos)		Casos de Cáncer de Piel no Melanoma ^d	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento ^e	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia	Dislipidemia Deshidratación	

Tabla 4.a: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC ^a

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesias	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso ^f	
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino	Tos	Disnea Congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción Acné ^g	Eritema Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Hinchazón articular Tendinitis	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga		
Pruebas complementarias	Aumento de gammaglutamiltransferasa Aumento del colesterol en sangre Aumento de peso Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de las transaminasas Prueba de función hepática anormal Aumento de la creatinina en sangre Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	
Lesiones, intoxicaciones y		Esguince de ligamento Distensión muscular	

Tabla 4.a: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC ^a

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
complicaciones del procedimiento			

Abreviaturas: RAM= Reacciones Adversas al Medicamento; CPNM= Cánceres de piel No Melanoma; TP= término preferido.
^a Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos aleatorios de Fase 3 agrupados (excluyendo el estudio A3921133).
^b Las reacciones adversas al medicamento se han notificado en estudios de extensión a largo plazo abiertos; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas al medicamento en ensayos aleatorios de Fase 3.
^c La frecuencia de la artritis bacteriana se determina por las frecuencias combinadas para TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.
^d CPNM identificado como una RAM en 2013; CPNM no es un término preferido (TP): la frecuencia se determina combinando las frecuencias de los TP de cáncer basocelular y cáncer de células escamosas de la piel.
^e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en ensayos clínicos.
^f El tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal).
^g Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

Tabla 4.b^d: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (Programa AR – A3921133)

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000
Infecciones e Infestaciones	Neumonía Influenza Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis Tuberculosis	Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simple Gastroenteritis viral Infección viral Sepsis Artritis bacteriana ^a	Urosepsis Tuberculosis diseminada Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía bacteriana	Bacteriemia Neumonía neumocócica Infección por citomegalovirus

Tabla 4.b^d: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (Programa AR – A3921133)

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000
Neoplasias Benignas, Malignas y No Especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos)		Casos de Cáncer de Piel no Melanoma ^b		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia Linfopenia	Leucopenia Neutropenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia Dislipidemia	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesias		
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso ^c		
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino	Tos	Disnea Congestión sinusal		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Dolor abdominal Vómitos Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción Acné ^c Eritema Prurito		

Tabla 4.b^d: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (Programa AR – A3921133)

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Hinchazón articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga		
Pruebas complementarias		Aumento del colesterol en sangre Aumento de peso Aumento de enzimas hepáticas Aumento de las transaminasas	Aumento de gammaglutamiltransferrasa Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre Prueba de función hepática anormal Aumento de la creatinina en sangre Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento Distensión muscular		

Abreviaturas: RAM= Reacciones Adversas al Medicamento; CPNM= Cánceres de piel No Melanoma

^a La frecuencia de la artritis bacteriana se determina por las frecuencias combinadas para TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^b CPNM identificado como una RAM en 2013; CPNM no es un término preferido (TP): la frecuencia se determina combinando las frecuencias de los TP de cáncer basocelular y cáncer de células escamosas de la piel.

^c El tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal).

^d La tabla se basa en las tasas de incidencia por 100 pacientes-año.

^e Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

Infecciones generales

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 de 6 meses y 24 meses, las tasas de infecciones en el grupo de monoterapia con Xeljanz 5 mg dos veces al día (en total, 616 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (en total, 642 pacientes) fueron el 16,2% (100 pacientes) y el 17,9% (115



pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (en total, 122 pacientes). En los estudios de 6 meses, 12 meses o 24 meses con FARME como tratamiento de base, las tasas de infecciones en el grupo de 5 mg dos veces al día (en total, 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (en total, 969 pacientes) en el grupo de Xeljanz más FARME fueron el 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más FARME (en total, 559 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa total de infecciones con Xeljanz en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue de 46,1 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En el caso de pacientes en monoterapia (en total, 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En el caso de pacientes con FARME como tratamiento de base (en total, 3117), las tasas fueron 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se reportaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

Artritis Psoriásica

En los estudios controlados de Fase 3 de hasta 6 y de hasta 12 meses, 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 de 3 meses controlado con placebo fue de 23,5% para Xeljanz 5 mg dos veces al día (238 pacientes), de 28,8% para Xeljanz 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y de 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con más frecuencia en el período de 3 meses controlado con placebo fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,0% y 4,7% en el grupo con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

Hasta mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz en la población de seguridad a largo plazo para las dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Espondilitis Anquilosante

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



tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día por hasta 48 semanas, la frecuencia de las infecciones fue del 35,1%.

Colitis Ulcerosa

En los estudios de inducción de Fase 2/3 de 8 semanas, aleatorizados, las proporciones de pacientes con infecciones fueron del 21,1% para Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el 15,2% para placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3, de 52 semanas, aleatorizado, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% para Xeljanz 5 mg dos veces al día, del 39,8% para Xeljanz 10 mg dos veces al día y del 24,2% para placebo. En toda la experiencia con el tratamiento con Xeljanz en el programa de colitis ulcerosa, la tasa de incidencia general de infección fue de 65,7 eventos por cada 100 pacientes-año (incluyendo el 47,9% de los pacientes). La infección más común fue la nasofaringitis, que ocurrió en el 16,8% de los pacientes.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

En estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con Xeljanz 5 mg dos veces al día fue de 1,7 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con Xeljanz 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 1,6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año, y la tasa para el grupo de placebo fue de 0 eventos por cada 100 pacientes-año y la tasa para el grupo de metotrexato fue de 1,9 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

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

En la población de seguridad a largo plazo, compuesta por estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, a todas las exposiciones, las tasas totales de infecciones serias fueron de 2,4 pacientes y 3,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año en los grupos tratados con Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones serias más comunes informadas con Xeljanz incluyen neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han informado casos de infecciones oportunistas (consulte la sección 4.4).

De los 4271 pacientes que se inscribieron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones serias entre los pacientes tratados con Xeljanz de 65 años o más fue más alta que en los pacientes menores de 65 años. Ya que existe una incidencia mayor de infecciones en la población de edad avanzada en general, debe tenerse precaución cuando se trata a los pacientes que son personas mayores.



También se reportaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 de 6 meses y de 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con Xeljanz 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con Xeljanz 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para los pacientes tratados con Xeljanz. La infección seria informada con más frecuencia con Xeljanz fue neumonía.

Espondilitis Anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día por hasta 48 semanas, hubo una infección seria (meningitis aséptica), lo que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerosa

En los estudios de inducción de Fase 2/3 de 8 semanas, aleatorizados, la proporción de pacientes con infecciones serias tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes), en comparación con 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3, de 52 semanas, aleatorizado, las tasas de incidencia de infecciones serias en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1,35 eventos por cada 100 pacientes-año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0,64 eventos por cada 100 pacientes-año) no fueron más altas que para los tratados con placebo (1,94 eventos por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de infecciones serias en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis ulcerosa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes-año. No hubo un agrupamiento aparente en tipos específicos de infecciones serias.

Reactivación viral

En estudios clínicos con Xeljanz, pacientes japoneses y coreanos parecen tener mayor riesgo de herpes zóster que al riesgo observado en otras poblaciones. Se reportaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide



Se reportaron eventos de EP y TVP en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios aleatorizados y controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 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 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para 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 completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,02; 0,34) y 0,15 (0,03; 0,44) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 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 controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,06; 0,22) y 0,13 (0,08; 0,21) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 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 placebo de 3 meses de estudios aleatorizados y controlados completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 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 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 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 PYs respectivamente.

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

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



Espondilitis Anquilosante

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de Fase 2 y Fase 3 combinados, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) tratados con Xeljanz por hasta 48 semanas.

Colitis ulcerosa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00; 2,22) y 1,98 (0,05; 11,04) pacientes con eventos por cada 100 PYs; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0,00 (0,00; 2,22) y 1,99 (0,05; 11,07) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00; 2,48) y 0,00 (0,00; 2,35) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00; 2,48) y 0,00 (0,00; 2,35) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00; 0,54) y 0,20 (0,05; 0,52) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00; 0,54) y 0,05 (0,00; 0,28) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente.

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

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado por principio activo realizado en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato (consulte la sección 5.1). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los Estudios I a V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa, los cambios en linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa, 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 reumatoide donde los pacientes recibieron FARME como tratamiento de base.



Artritis Reumatoide

Linfocitos

En los ensayos clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 0,23% de los pacientes tratados con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día.

En la población de seguridad a largo plazo con artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día.

Los recuentos confirmados de linfocitos <500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias (consulte la sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas de RAN por debajo de 1000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dosis dos veces al día combinadas. No hubo disminuciones confirmadas de RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas de RAN se mantuvieron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (consulte la sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

Artritis Reumatoide

Con poca frecuencia, se observaron aumentos confirmados de las enzimas hepáticas >3 veces el límite superior normal (3 x LSN). En pacientes que presentan aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción en la dosis del FARME concomitante, la interrupción del tratamiento con Xeljanz o la reducción de la dosis de Xeljanz, dieron lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (de 0 a 3 meses) (Estudio I, consulte la sección 5.1), se observaron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) >3 x LSN en un 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de aspartato aminotransferasa (AST) >3 x LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, consulte la sección 5.1), se observaron aumentos de ALT > 3 x LSN en 7,1%, 3,0%, y 3,0% de los pacientes a quienes se administró metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio,



se observaron aumentos de AST >3 x LSN en 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3, con FARMES como tratamiento de base (0 a 3 meses) (Estudios II a V, consulte la sección 5.1), se observaron aumentos en las concentraciones de ALT >3 x LSN en un 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos en las concentraciones de AST >3 x LSN en 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se reportaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la 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 del inicio del tratamiento con Xeljanz en el ensayo clínico controlado doble ciego de artritis reumatoide. Los aumentos se observaron en este punto temporal y se mantuvieron estables a partir de entonces.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (de 6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide se resumen a continuación.

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo con Xeljanz 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo con Xeljanz 10 mg dos veces al día al mes 12, y aumentó un 16% en el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día y el 19% en el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día al mes 24.
- La media del colesterol HDL aumentó un 17% en el grupo con Xeljanz 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo con Xeljanz 10 mg dos veces al día al mes 12, y aumentó un 19% en el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día y el 20% en el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día al mes 24.
- La media de las proporciones de colesterol LDL/colesterol HDL y apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permanecieron básicamente sin cambios en los pacientes tratados con Xeljanz.

En artritis reumatoide los cocientes del colesterol LDL/HDL medio y los cocientes de apolipoproteína B (apoB)/apoA1, básicamente no se modificaron en los pacientes tratados con Xeljanz.

En un ensayo clínico controlado, los aumentos del colesterol LDL y de la ApoB disminuyeron hasta los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En las poblaciones de seguridad a largo plazo, los aumentos en los parámetros lipídicos se mantuvieron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.



Se reportaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consulte la sección 5.1).

4.9. Sobredosis

No hay casos de sobredosis con Xeljanz XR. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Xeljanz XR. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

Los datos farmacocinéticos hasta una dosis única de 100 mg inclusive en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimine en el plazo de 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las cinasas JAK, con un alto grado de selectividad contra otras cinasas del genoma humano. En los ensayos de cinasa, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. En entornos celulares en los que las cinasas JAK señalan en pares, tofacitinib inhibe preferentemente la señalización mediante receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o JAK1 con una selectividad funcional por sobre los receptores que señalan a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 mediante tofacitinib bloquea la señalización a través de los receptores que contienen cadenas gamma comunes para diversas citocinas, que incluyen IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Estas citocinas son fundamentales para la activación, la proliferación y el funcionamiento de los linfocitos, y la inhibición de su señalización puede, por lo tanto, ocasionar la modulación de varios aspectos de la respuesta inmunológica. Además, la inhibición de JAK1 ocasionará la atenuación de la señalización mediante citocinas proinflamatorias adicionales, tales como IL-6 e interferones del tipo I. A exposiciones más altas, la inhibición de la señalización de eritropoyetina podría ocurrir a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico

En los pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con Xeljanz de como máximo 6 meses estuvo relacionado con disminuciones dependientes de la dosis en los linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+ circulantes, y las reducciones máximas estimadas ocurrieron aproximadamente en el plazo de 8 a 10 semanas después del inicio del tratamiento. Estos cambios,



en general, se resolvieron dentro de las 2 a 6 semanas de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos dependientes de la dosis en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños y no uniformes.

Después del tratamiento a largo plazo (duración mediana del tratamiento con Xeljanz de aproximadamente 5 años), los recuentos de CD4+ y CD8+ demostraron reducciones de las medianas del 28% y el 27% respectivamente, en relación con el valor inicial. En contraste con la reducción observada después de la dosificación a corto plazo, los recuentos de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ mostraron un aumento mediano del 73% con respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron otros aumentos después del tratamiento con Xeljanz a largo plazo. Estos cambios volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporaria del tratamiento. No se observaron indicios de un mayor riesgo de infecciones serias u oportunistas ni herpes zóster en valores bajos de recuentos de linfocitos CD4+, CD8+ o NK o en recuentos elevados de linfocitos B.

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA después de 6 meses de dosificación con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados con placebo.

Después de tratar con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide, se observaron rápidas disminuciones de la proteína C reactiva (PCR) sérica, las cuales se mantuvieron durante toda la administración. Los cambios en la PCR observados durante el tratamiento con Xeljanz no se revirtieron completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento, lo que indica una duración más extensa de la actividad farmacodinámica comparada con la vida media.

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

Seguridad Clínica

En un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide 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 inhibidor del TNF y en el 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 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fue 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 pacientes-año (PY, por sus siglas en inglés), respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (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 1,49 (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, la razón de riesgo (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; 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 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, la razón de riesgo (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, la razón de riesgo (HR) (IC 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, acontecimientos cardiovasculares, 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 0,08 (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, la razón de riesgo (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; 8,16), respectivamente.

En estudios clínicos con Xeljanz que incluyeron 10 mg dos veces al día, las tasas de incidencia de mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día no han sido más elevadas 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 notificadas para pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa, tratadas 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, la razón de riesgo (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, la razón de riesgo (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, la razón de riesgo (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todas las dosis de 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, la razón de riesgo (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 serias observadas en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la aprobación

Los datos de un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la aprobación que evaluó el tofacitinib en pacientes con AR de un registro (US Corrona) mostró que se observaba una tasa de incidencia numéricamente superior de infecciones serias con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día en comparación con el comprimido recubierto de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas de incidencia brutas (IC del 95%) (es decir, no ajustadas por edad ni sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses de iniciado el tratamiento fueron de 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21), mientras que a los 36 meses fueron de 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año en los grupos con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y el comprimido recubierto de 5 mg dos veces al día, respectivamente. La razón de riesgos no ajustada no ajustada fue de 1,30 (IC del 95%: 0,67; 2,50) a los 12 meses y 1,93 (IC del 95%: 1,15; 3,24) a los 36 meses para la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día en comparación con la dosis de comprimido recubiertos de 5 mg dos veces al día. Los datos se basan en una pequeña cantidad de pacientes con eventos observados con intervalos de confianza relativamente altos y un tiempo de seguimiento limitado disponible en el grupo con la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día luego 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, todas las dosis de 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 en los que se observó EP, la mayoría (97%) tenía 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, 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 amplio estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o más 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 $\geq 2 \times$ LSN a los 12 meses de tratamiento versus aquellos con nivel de dímero D $< 2 \times$ 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, 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 en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D $\geq 2 \times$ LSN en el 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 de biomarcadores post hoc, 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

ECAM incluye 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 (combina 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 cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el 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 grupos de tratamiento con 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 (combina 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 cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el 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 2,32 (1,02; 5,30), 2,08 (0,89; 4,86) y 2,20 (1,02; 4,75), respectivamente.

Neoplasias excluyendo 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 grupos de Xeljanz (combina 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 cada 100 PYs, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 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 grupos de Xeljanz (combina 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 cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 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 grupos de Xeljanz (combina 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 grupos de 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 grupos de Xeljanz (combina 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, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 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 grupos de Xeljanz (combina 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, el HR (IC del 95%) para Xeljanz



5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 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 grupos de Xeljanz (combina 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 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 grupos de 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 las fracturas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (combina 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 TNFi, 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 >1 x LSN, 3 x LSN y 5 x 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 >1 x LSN, 3 x LSN y 5 x 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 combina 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 Reumatoide

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{\text{máx}}$) a Xeljanz 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día. Toda la información incluida en esta sección es aplicable a Xeljanz XR.

La eficacia y seguridad de Xeljanz se evaluaron en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos en pacientes >18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo con el American College of Rheumatology (ACR, por sus siglas en inglés). Los pacientes tenían al menos 6 articulaciones sensibles al tacto y 6 articulaciones inflamadas en la aleatorización (4 articulaciones inflamadas y sensibles al tacto para el Estudio II). Se administró Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día como monoterapia (Estudio I) y en combinación con FARME (Estudio II) en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a esos medicamentos, y en combinación con MTX en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX (Estudio III y Estudio IV) o en los que la eficacia fue inadecuada o que no tuvieron tolerancia a, al menos, un agente biológico inhibidor del TNF aprobado (Estudio V).

El estudio I fue un estudio de monoterapia de 6 meses donde 610 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un FARME (biológico o no biológico) recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios en el mes 3 fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta de mejoría del 20% con respecto a los criterios del ACR (ACR20), los cambios en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) y las tasas de Puntaje de Actividad de la Enfermedad DAS28-4 (ERS) <2,6.

El estudio II fue un estudio de 12 meses donde 792 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un FARME no biológico



recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al tratamiento con FARME de base (excluidos los tratamientos con inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina). En la visita del mes 3, los pacientes que no respondieron aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Al final del mes 6, todos los pacientes tratados con placebo fueron promovidos al segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y las tasas de DAS28-4 (ERS) $<2,6$ en el mes 6.

El estudio III fue un estudio de 12 meses con 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea semana por medio o placebo agregados al MTX de base. Los pacientes con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, el HAQ-DI en el mes 3 y el DAS28-4 (ERS) $<2,6$ en el mes 6.

El estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis programado en el año 1, donde 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al MTX de base. Los pacientes con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios consistieron en la proporción de pacientes que lograron una respuesta al ACR20 en el Mes 6, un cambio medio desde el periodo inicial en el puntaje total del método Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) en el Mes 6, el HAQ-DI en el Mes 3 y el DAS28 4(ERS) $<2,6$ en el Mes 6.

El estudio V fue un estudio de 6 meses donde 399 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada a, al menos, un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo agregado al MTX de base. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios al Mes 3 fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta ACR20, el HAQ-DI y el DAS28-4 (ERS) $<2,6$.

El estudio VI fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis programado a 1 año, donde 952 pacientes no tratados previamente con MTX que padecían artritis reumatoide activa de moderada a severa recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o MTX con titulación de la dosis durante 8 semanas de 10 mg a 20 mg por semana. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio medio respecto del periodo inicial en el mTSS por van der Heijde en el mes 6 y la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta de mejoría del 70% en los criterios del ACR (ACR70) en el mes 6.

Respuesta de ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Xeljanz que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, II, IV, V y VI se muestra en la Tabla 5. En todos los estudios, los pacientes tratados con Xeljanz 5 o 10 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 con importancia estadística en el mes 3 y 6 frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a MTX en el Estudio VI).

En el Estudio IV, las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 al Mes 12 se mantuvieron hasta el Mes 24.

En el Estudio VI (Tabla 5), la diferencia entre MTX y ambos grupos de tofacitinib para obtener tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue de importancia estadística en todos los puntos temporales ($p \leq 0,0001$). La administración de tofacitinib como monoterapia a pacientes no tratados previamente con MTX mejoró de manera 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, en comparación con el placebo, se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR20 en el plazo de 2 semanas.

Durante las partes controladas del estudio de 3 meses (Estudios I y V) y 6 meses (Estudios II, III, y IV), los pacientes tratados con Xeljanz a una dosis de 10 mg dos veces al día por lo general tuvieron mayores tasas de respuesta en comparación con los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día. En el Estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción que logró una respuesta ACR20 en el mes 6, cambio en el HAQ-DI en el mes 3 y DAS28-4 (ERS) $< 2,6$ en el mes 6. Los datos correspondientes a estos resultados primarios fueron 51,5; 52,6; 47,2 y 28,3%; -0,55; -0,61; -0,49 y -0,24; y el 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día, el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día, el grupo de 40 mg de adalimumab administrado vía subcutánea semana por medio y el grupo de placebo, respectivamente. Las tasas de respuestas ACR70 al Mes 6 correspondientes a un criterio de valoración secundario preespecificado de los grupos tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron significativamente más altas que las respuestas de los pacientes tratados con adalimumab: 19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza o el estado de la enfermedad. El tiempo de aparición fue rápido (ya desde la semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando con la duración del tratamiento. Al igual que con la respuesta ACR general en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró de forma uniforme desde los valores iniciales incluidos: los recuentos de articulaciones sensibles al tacto e inflamadas; la evaluación global del paciente y del médico; las puntuaciones del índice de discapacidad; la evaluación del dolor y la PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otros FARMES en todos los estudios.

Respuesta del DAS28-4 (ERS)

Los pacientes en los estudios de Fase 3 tuvieron una media del Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS28-4 [ERS]) de 6,1 a 6,7 en el periodo inicial. Se observaron reducciones significativas en DAS28-4 (ERS) con respecto al periodo inicial (mejoría media) de 1,8 a 2,0 y de 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 alcanzaron una remisión clínica de DAS28 (DAS28-4 (ERS) <2,6) a los 6 meses en los Estudios II, III y IV fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Xeljanz (entre 6% y 9% y entre 13 y 16%, respectivamente) en comparación con la proporción del 1% al 3% de los pacientes tratados con placebo. En el Estudio III, el porcentaje de pacientes que consiguieron DAS28-4 (ERS) <2,6 observado para Xeljanz 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día y adalimumab en el mes 6 fue del 6,2%, 12,5% y 6,7%, respectivamente.

En un análisis combinado de los estudios de Fase 3, la dosis de 10 mg administrada dos veces al día proporcionó un beneficio mayor que la dosis de 5 mg administrada dos veces al día en múltiples mediciones de signos y síntomas: mejoría respecto del valor inicial (tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70) y logro del estado objetivo de actividad de la enfermedad (ya sea un DAS28-4 (ERS) <2,6 o un DAS28-4 (ERS) ≤3,2). Se demostraron mayores beneficios con 10 mg que con 5 mg en las mediciones más estrictas (es decir, las tasas de respuesta ACR70 y DAS28-4 (ERS) <2,6).

Tabla 5: Proporción de Pacientes con Respuesta ACR

Estudio I: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	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
ACR20	Mes 3	27	60	66
	Mes 6	NA	69	71
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	13	31	37
	Mes 6	NA	42	47
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	6	15	20
	Mes 6	NA	22	29
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA

Estudio II: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME, Generalmente MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo N = 157	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día FARME N = 311	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + FARME N = 309
ACR20	Mes 3	27	56	65
	Mes 6	31	53	58
	Mes 12	NA	51	57
ACR50	Mes 3	10	27	34
	Mes 6	13	34	37
	Mes 12	NA	33	43
ACR70	Mes 3	2	8	14
	Mes 6	3	13	16
	Mes 12	NA	19	26
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo + MTX N = 154	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 309	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 309
ACR20	Mes 3	27	56	66
	Mes 6	25	51	62
	Mes 12	NA	49	56
	Mes 24	NA	41	50
ACR50	Mes 3	8	29	36
	Mes 6	8	32	44
	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	29	40
ACR70	Mes 3	3	11	17
	Mes 6	1	15	22
	Mes 12	NA	19	27
	Mes 24	NA	17	26

Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo + MTX N = 131	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 132	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 133
ACR20	Mes 3	24	42	48
	Mes 6	NA	52	55
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	8	27	28
	Mes 6	NA	37	30
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	2	14	11
	Mes 6	NA	16	16
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio VI: Sin Tratamiento Previo con MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	MTX N = 184	Monoterapia con Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día N = 369	Monoterapia con Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día N = 394
ACR20	Mes 3	52	70	78
	Mes 6	51	71	76
	Mes 12	51	68	72
	Mes 24	42	64	64
ACR50	Mes 3	20	40	50
	Mes 6	27	47	56
	Mes 12	34	50	56
	Mes 24	28	49	49
ACR70	Mes 3	5	20	27
	Mes 6	12	25	38
	Mes 12	15	29	38
	Mes 24	15	34	38

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

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

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

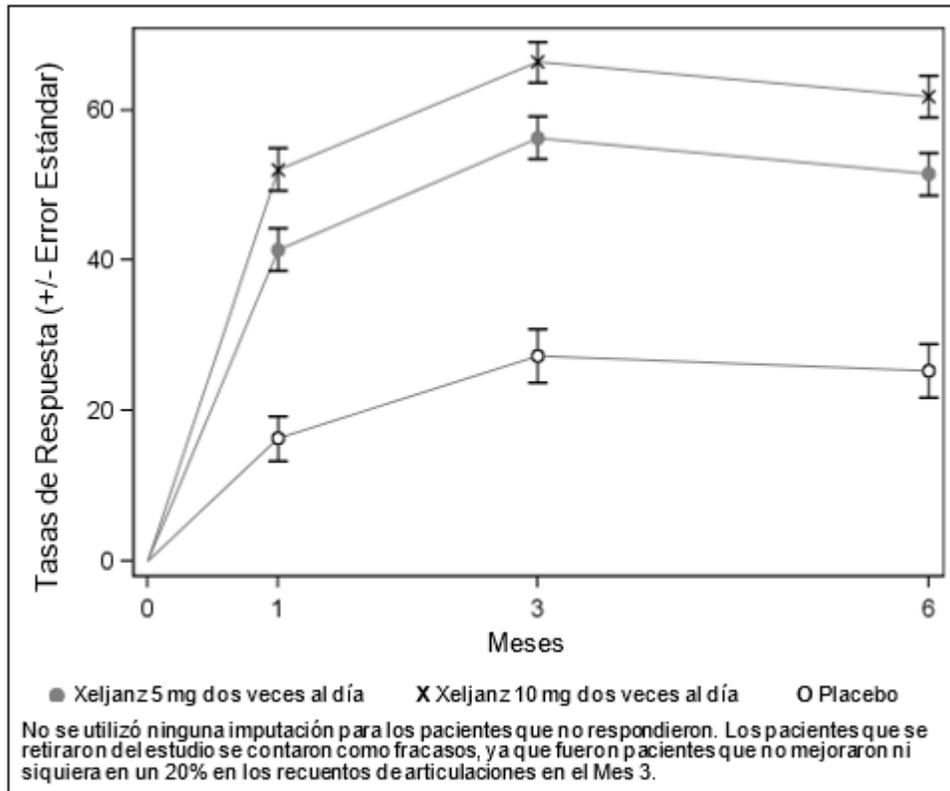
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
Componente	Momento	Placebo + MTX N = 156	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 316	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 309
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto (0-68)	Inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor ^a	Inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación global del paciente ^a	Inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^b	Inicial	1,31	1,41	1,39
	Mes 3	1,19	1,00	0,84
Evaluación física global ^a	Inicial	56	59	58
	Mes 3	43	30	25
PCR (mg/L):	Inicial	13,7	15,5	17,0
	Mes 3	14,6	6,9	4,4
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
Componente	Momento	Placebo + MTX N = 132	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 133	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 134
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto (0-68)	Inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor ^a	Inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38
Evaluación global del paciente ^a	Inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de incapacidad (HAQ-DI) ^b	Inicial	1,63	1,60	1,50
	Mes 3	1,44	1,20	1,10
Evaluación global del médico ^a	Inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
PCR (mg/L):	Inicial	16,7	19,3	15,7
	Mes 3	18,2	6,2	4,8

^a Escala análoga visual: 0 = mejor, 100 = peor.

^b Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0= mejor, 3= peor; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, capacidad de levantarse, alimentarse, caminar, higienizarse, alcanzar, sujetar, y realizar actividades.

El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita en el estudio IV se muestra en la Figura 1. Se observaron respuestas similares en los estudios I, II, III y V.

FIGURA 1: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita en el Estudio IV



Respuesta Radiográfica

Se efectuaron dos estudios para evaluar el efecto de Xeljanz en el daño estructural de articulaciones. En el Estudio IV y el Estudio VI, se evaluó de manera radiográfica la inhibición de la progresión del daño estructural de articulaciones, y ésta se expresó como el cambio medio desde el periodo inicial en mTSS y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje del estrechamiento del espacio articular (JSN), en los meses 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0,5).

En el estudio IV, Xeljanz 10 mg dos veces al día más MTX de base causaron una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, Xeljanz más MTX mostraron efectos similares en la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística). El análisis de la erosión y el puntaje de JSN fueron coherentes con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día, respectivamente, junto con MTX, ambos importantes en comparación con el placebo junto con MTX.

Tabla 7: Cambios Radiográficos al Mes 6 y al Mes 12

	Estudio IV				
	Placebo + MTX N = 139 Media (DE) ^a	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 277 Media (DE) ^a	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + MTX Diferencia Media Respecto del Placebo ^b (IC)	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 290 Media (DE) ^a	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + MTX Diferencia Media Respecto del Placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
Puntaje de erosión ^c					
Inicial	14 (19)	14 (24)	-	18 (28)	-
Mes 6	0,1 (1,0)	0,1 (1,0)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,0 (0,7)	-0,1 (-0,3; 0,1)
Mes 12	0,3 (2,0)	0,2 (1,7)	-0,1 (-0,4; 0,2)	0,0 (1,1)	-0,3 (-0,6; 0,0)
Puntaje de JSN ^c					
Inicial	18 (24)	17 (25)	-	20 (28)	-
Mes 6	0,3 (1,5)	0,1 (1,1)	-0,3 (-0,6; 0,1)	0,1 (1,8)	-0,3 (-0,6; 0,0)
Mes 12	0,7 (2,9)	0,1 (1,9)	-0,5 (-1,0; 0,0)	0,1 (2,6)	-0,6 (-1,1; -0,1)

^a DE = desviación estándar

^b Diferencia entre la media de los mínimos cuadrados de Xeljanz menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del Mes 6 y del Mes 12 corresponden a cambios medios respecto del periodo inicial.

Como se muestra en la Tabla 8, en el Estudio VI, la monoterapia con Xeljanz provocó una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con MTX en los Meses 6 y 12, que también se mantuvo en el Mes 24. El análisis de la erosión y los puntajes de JSN fueron coherentes con los resultados generales.

En el grupo con MTX, el 70% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el mes 6 en comparación con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, respectivamente; ambos resultados fueron importantes frente al MTX.

Tabla 8: Cambios Radiográficos al Mes 6 y al Mes 12

	Estudio VI				
	MTX N = 166 Media (DE) ^a	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día N = 346 Media (DE) ^a	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día Diferencia Media Respecto de MTX ^b (IC)	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día N = 369 Media (DE) ^a	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día Diferencia Media Respecto de MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Inicial	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,8 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)
Puntaje de erosión ^c					
Inicial	8 (15)	10 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0,5 (1,9)	0,1 (1,4)	-0,4 (-0,7; -0,2)	0,0 (0,7)	-0,5 (-0,7; -0,3)
Mes 12	0,6 (2,2)	0,1 (1,6)	-0,6 (-0,8; -0,3)	0,0 (1,0)	-0,7 (-0,9; -0,4)
Puntaje de JSN ^c					
Inicial	8 (16)	11 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0,4 (1,3)	0,1 (1,4)	-0,2 (-0,5; 0,0)	0,1 (0,9)	-0,3 (-0,5; -0,1)
Mes 12	0,6 (2,1)	0,3 (2,1)	-0,4 (-0,7; 0,0)	0,0 (0,9)	-0,6 (-0,9; -0,3)

^a DE = desviación estándar.

^b Diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de Xeljanz menos MTX (IC del 95%= intervalo de confianza del 95%).

^c Los datos del Mes 6 y del Mes 12 corresponden a cambios medios respecto del periodo inicial.

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

La mejoría del funcionamiento físico se midió con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en el funcionamiento físico en comparación con el placebo en el mes 3 (estudios I, II, III y V) y el mes 6 (estudios II y III). En la Semana 2 de los Estudios I y II, los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día presentaron una mejoría significativamente mayor en las funciones físicas que los pacientes que recibieron placebo. En el estudio III, las mejorías medias del cuestionario HAQ-DI se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz. Las mejorías medias del HAQ-DI se mantuvieron por 36 meses en los estudios de extensión abiertos y en curso. Comparados con los pacientes tratados con adalimumab, al mes 3, los pacientes del grupo de Xeljanz 5 mg dos veces al día presentaron disminuciones similares respecto de los valores iniciales en los valores del cuestionario HAQ-DI y los pacientes del grupo tratado con 10 mg dos veces al día presentaron disminuciones significativamente mayores en el cuestionario HAQ-DI. En la Tabla 9 se muestra el cambio medio en los valores del HAQ-DI al Mes 3 respecto del periodo inicial en los Estudios I a VI.

Tabla 9: Cambio Medio Respecto del Periodo Inicial en el HAQ-DI

Estudio I: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME				
Momento	Placebo N = 109	Monoterapia con Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día N = 237	Xeljanz 10 mg Monoterapia Dos Veces al Día N = 227	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,19	-0,50**	-0,57**	
Estudio II: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME				
	Placebo + FARME N = 147	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día + FARME N = 292	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día + FARME N = 292	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,21	-0,46**	-0,56**	
Estudio III: Pacientes con Respuesta Inadecuada a 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 QOW + MTX N = 190
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,24	-0,55**	-0,61**	-0,49**
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a 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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,15	-0,40 ^b	-0,54	
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del 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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,18	-0,43**	-0,46**	
Estudio VI: No Tratados Previamente con MTX: Monoterapia				
	Placebo + MTX N = 171	Monoterapia con Xeljanz	Monoterapia con Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día N = 381	

		5 mg Dos Veces al Día N = 355	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,47	-0,75**	-0,85**

^a Punto temporal de eficacia primaria.

^b La importancia estadística no se pudo declarar en el Estudio IV debido a un procedimiento de reducción.

** p<0,0001, Xeljanz en comparación con placebo + MTX/FARME.

Los resultados se obtuvieron a partir de un modelo lineal longitudinal con cambio respecto del periodo inicial como variable dependiente y tratamiento, periodo inicial, visita y región como efectos fijos, y paciente como efecto aleatorio.

IC = intervalo de confianza, FAS = conjunto de todos los análisis, MC = mínimos cuadrados, N = cantidad de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = semana por medio, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad

En los 5 estudios, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de Salud en Formulario Abreviado (SF-36). En estos estudios, los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto el periodo inicial, en comparación con el placebo, en los 8 dominios del SF-36 así como en el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS) en el mes 3. Ambos grupos tratados con Xeljanz presentaron una mejoría significativamente mayor respecto de los valores iniciales en comparación con el grupo de placebo en los 8 dominios así como en el PCS y el MCS al Mes 3 en los Estudios I, IV y V. En los Estudios III y IV, las mejorías medias según el SF-36 se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

En el Mes 3, la mejoría en la fatiga se evaluó mediante la escala de Evaluación Funcional de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor en la fatiga respecto del periodo inicial en comparación con el placebo en los 5 estudios. En los estudios III y IV, las mejorías medias según la FACIT-F se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

En el Mes 3, la mejoría en el sueño se evaluó mediante las escalas de resumen I y II del Índice de Problemas del Sueño de la medición del Estudio de Resultados Médicos sobre el Sueño (MOS-Sleep) en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo 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 hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

El aumento en la productividad se evaluó utilizando la escala del Cuestionario de Limitaciones del Trabajo (WLQ) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en la Escala de Resumen del Rendimiento Total en comparación con el placebo en los estudios III, IV y V. En los estudios III y IV, las mejorías medias en el rendimiento total se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Durabilidad de las Respuestas Clínicas

La durabilidad del efecto se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, media de HAQ-DI media y media de DAS28-4 (ERS) en los tres estudios de tasas de incidencia



(IR) de FARME, de Fase 3 con una duración superior a un año. La eficacia en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib se mantuvo hasta el final de los estudios. También se proporciona evidencia de persistencia de la eficacia con el tratamiento con tofacitinib hasta por 6 años a partir de un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios de seguimiento a largo plazo completos y abiertos de hasta 8 años

Artritis Psoriásica

Xeljanz XR 11 mg una vez al día demostró una exposición equivalente (ABC y $C_{máx}$) a Xeljanz 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día. Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a Xeljanz XR.

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, multicéntricos en 816 pacientes de 18 años o más. Todos los pacientes presentaron artritis psoriásica activa por al menos 6 meses, con base en los Criterios de Clasificación para Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles/adoloridas y al menos 3 articulaciones inflamadas y psoriasis de placa activa. Los pacientes con diferentes subtipos de artritis psoriásica (sin ser mutuamente excluyentes) se inscribieron en los 2 ensayos clínicos, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥ 5 articulaciones implicadas (90%), afectación articular interfalángica distal (IFD) (61%), artritis mutilante (8%), espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tuvieron un diagnóstico de artritis psoriásica de una mediana de 5,5 años (rango 3,0-6,0 años). En el período inicial, 80%, 53% y 69% de los pacientes padeció entesitis, dactilitis y superficie corporal (BSA) psoriásica total $\geq 3\%$, respectivamente. Se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de FARME sintéticos convencionales (FARMEsc: 79% recibió metotrexato, 13% recibió sulfasalazina, 7% recibió leflunomida, 1% recibió otros FARMEsc) y se les permitió recibir una dosis baja estable de corticoesteroides orales (21% recibió un equivalente a ≤ 10 mg/día de prednisona) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; 57% recibido). En ambos ensayos clínicos, los criterios primarios de valoración fueron la respuesta ACR20 y el cambio en HAD-QI en el Mes 3.

El estudio PsA-I fue un estudio clínico de 12 meses en 422 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a FARMEsc (67% y 33% tuvieron una respuesta inadecuada a 1 FARMEsc y ≥ 2 FARMEsc, respectivamente) y que no se habían tratado previamente con un FARME biológico inhibidor del TNF (iTNF). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 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, secuencia de tratamiento de placebo a Xeljanz 5 mg dos veces al día o secuencia de tratamiento de placebo a Xeljanz 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento de base con FARMEsc. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis de Xeljanz predeterminada de 5 mg o 10 mg dos veces al día. El estudio PsA-I no se diseñó para demostrar ausencia de inferioridad, o bien superioridad a adalimumab.

El estudio PsA-II fue un ensayo clínico de 6 meses en 394 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a por lo menos 1 iTNF aprobado (66%, 19% y 15% tuvieron una respuesta inadecuada



a 1 iTNF, 2 iTNF y ≥ 3 iTNF, 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, secuencia de tratamiento de placebo a Xeljanz 5 mg dos veces al día o secuencia de tratamiento de placebo a Xeljanz 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento de base con FARMEsc. En la visita del Mes 3, los pacientes con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis predeterminada de Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, como en el estudio 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 presentaron tasas de respuesta más altas ($p \leq 0,05$), en comparación con placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio PsA-I y para ACR20, ACR50 en el Estudio PsA-II; las tasas de respuesta ACR70 también fueron más altas para Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con placebo en el Estudio PsA-II, a pesar de que las diferencias frente a placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 10). El examen de edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad inicial y subtipo de artritis psoriásica no identificó diferencias en la respuesta a Xeljanz. La cantidad de pacientes con artritis mutilante fue muy pequeña como para permitir una evaluación significativa.

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

Grupo de Tratamiento	Porcentaje de Pacientes						
	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintéticos Convencionales ^c (Sin Tratamiento Previo con iTNF)				Pacientes con Respuesta Inadecuada a iTNF ^d		
	Estudio PsA-I				Estudio PsA-II		
	Placebo	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día	Adalimumab 40 mg SC Cada 2 Semanas	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%	- ^c	-	-
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 del tratamiento con placebo no están disponibles luego del Mes 3 debido al cambio desde el placebo.

^c Respuesta inadecuada a por lo menos un FARMEsc debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.

^d Respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor del TNF (iTNF) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.

^e El estudio PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

* p≤0,05 para el tratamiento activo frente a placebo.

Al igual que con las respuestas ACR, en los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día en los Estudios PsA-I y PsA-II, se mejoró de manera constante cada uno de los componentes de la respuesta ACR desde el período inicial en el Mes 3, incluido el recuento de articulaciones sensibles/adoloridas e inflamadas, la evaluación del paciente del dolor provocado por la artritis, la evaluación general de la artritis del paciente y el médico, el HAQ-DI y la PCR en comparación con pacientes en tratamiento con placebo (Tabla 11)

Tabla 11: Componentes de la respuesta ACR en el Período Inicial y en el Mes 3 en los Estudios PsA-I y PsA-II

Grupo de Tratamiento	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintéticos Convencionales (Sin Tratamiento Previo con TNFi)				Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi		
	Estudio PsA-I				Estudio PsA-II		
	Placebo	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día	Adalimumab 40 mg SC c/2s	Placebo	Xeljanz 5 mg Dos Veces al Día	Xeljanz 10 mg Dos Veces al Día
N en el Período Inicial	105	107	104	106	131	131	132
Componente ACR ^a							
Cantidad de articulaciones sensibles/adoloridas (0-68)							
Período Inicial	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)							
Período Inicial	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 sobre el dolor provocado por la artritis ^b							
Período Inicial	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 general del paciente sobre la artritis ^b							
Período Inicial	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							
Período Inicial	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 General del Médico sobre la Artritis ^b							
Período Inicial	53,8	54,6	55,2	50,5	53,7	53,5	55,8
Mes 3	35,4	29,5	23,6	26,3	36,4	27,0	25,6

PCR (mg/L)							
Período Inicial	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 que se muestran son el valor medio en el período inicial y en el Mes 3.

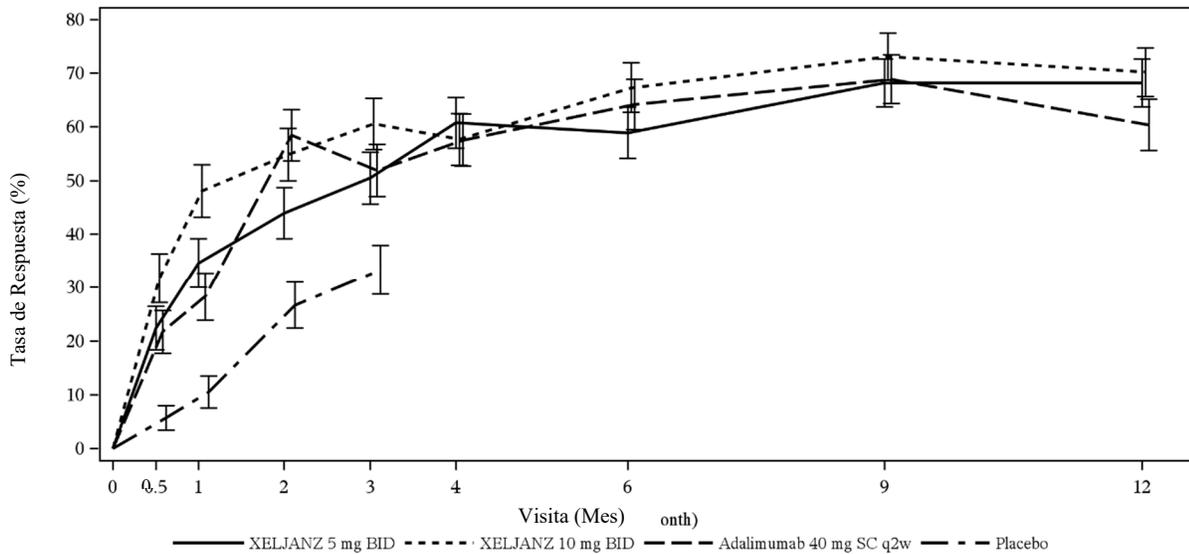
^b Escala Visual Análoga (EVA): 0 = el mejor, 100 = el peor.

^c HAQ-DI = Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; categorías: vestimenta y arreglo personal, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

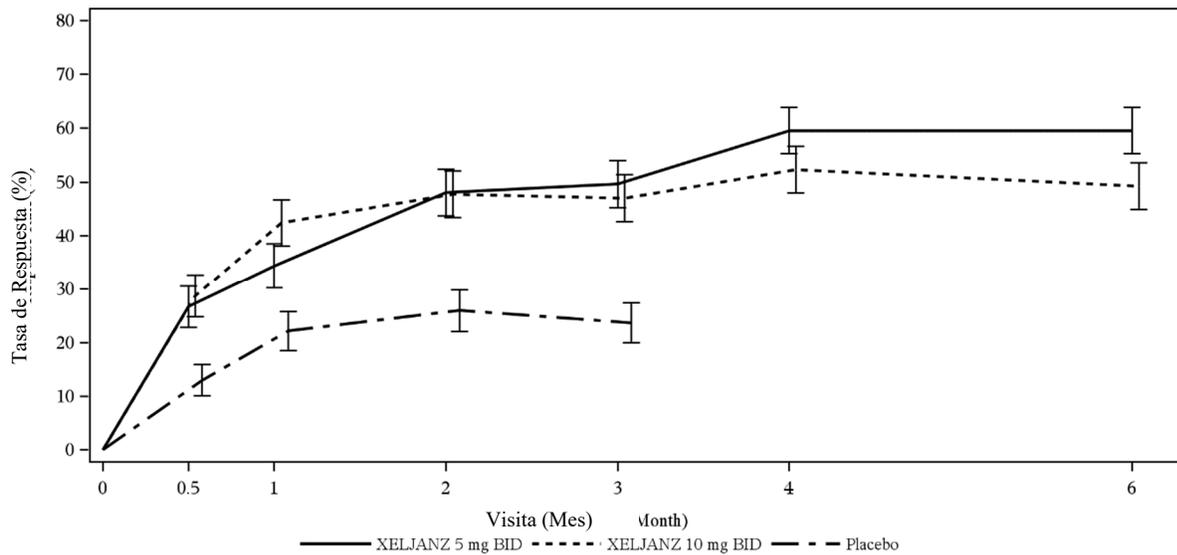
En la Figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita de los Estudios PsA-I y PsA-II. En los pacientes tratados con Xeljanz en los Estudios PsA-I y PsA-II, se observaron tasas de respuesta ACR20 significativamente más altas en el plazo de 2 semanas, en comparación con el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

Figura 2: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita

a) Hasta el Mes 12 en el Estudio PsA-I



b) Hasta el Mes 6 en el Estudio PsA-II^a



En los estudios PsA-I y PsA-II, la comparación de Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y adalimumab (solamente estudio PsA-I) con placebo fue significativa (valor $p \leq 0,05$) en los Meses 0,5; 1, 2, y 3.

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

Los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos al tratamiento con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día de manera ciega en el Mes 3; los resultados para la porción Xeljanz de la secuencia de tratamiento placebo→Xeljanz (es decir, después del Mes 3) no se incluyen en la figura para mejorar la legibilidad.

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

En los pacientes con entesitis en el período inicial, se observó evidencia de beneficios en entesitis con el tratamiento con Xeljanz. En el Estudio PsA-I, el cambio desde el período inicial en el puntaje del Índice de 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 de -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 PsA-II, el cambio desde el período inicial en el puntaje del Índice de Entesitis de Leeds fue de -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 de -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 PsA-I, se produjo resolución de entesitis en el Mes 3 en el 33,3%; 40,6%, 47,4% y 21,5% de los pacientes en tratamiento 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 PsA-II, se produjo resolución de entesitis en el Mes 3 en el 39,8%; 32,3% y 21,5% de los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

En los pacientes con dactilitis en el período inicial, se observó evidencia de beneficios en dactilitis con el tratamiento con Xeljanz. En el estudio PsA-I, el cambio desde el período inicial en el Puntaje de Severidad de Dactilitis fue de -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 de -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 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 de -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 PsA-I, se produjo resolución de dactilitis en el Mes 3 en el 34,4%; 60,0%; 46,6% y 32,8% de los pacientes en tratamiento 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 PsA-II, se produjo resolución de dactilitis en el Mes 3 en el 51,5%; 50,8% y 28,6% de los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

En los pacientes con artritis psoriásica activa que presentaron un BSA psoriásico total $\geq 3\%$, se evaluó la evidencia de beneficios en las manifestaciones cutáneas de la artritis psoriásica mediante PASI75 ($\geq 75\%$ de mejoría desde el período inicial en el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis). En el Estudio PsA-I, las tasas de pacientes con respuesta a PASI75 en el Mes 3 fueron superiores para Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el placebo. En el Estudio PsA-II, las tasas de pacientes con respuesta a 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, en comparación con el placebo. Luego del Mes 3, el beneficio en este ámbito se mantuvo o mejoró hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-I).

La actividad de la enfermedad artritis psoriásica también se determinó mediante la Actividad Mínima de la Enfermedad (AME) y el Puntaje de Actividad de la Artritis Psoriásica (PASDAS). En el Estudio PsA-I, las tasas de AME en el Mes 3 fueron de 26%, 26%, 25% y 7% en pacientes en tratamiento 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 PsA-II, las tasas de AME en el Mes 3 fueron de 23%, 21% y 15% en pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente. Luego del Mes 3 en los pacientes tratados con Xeljanz, las tasas de AME se mantuvieron o mejoraron hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-I).

En el Estudio PsA-I, el cambio desde el período inicial en 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 PsA-II, el cambio desde el período inicial en PASDAS en el Mes 3 fue de -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. Luego del Mes 3 en los pacientes tratados con Xeljanz, el cambio desde el período inicial en PASDAS se mantuvo o mejoró hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-II).

Función Física

La mejoría en la función física se midió mediante el HAQ-DI. Los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría ($p \leq 0,05$) desde el período inicial en el funcionamiento físico, en comparación con el placebo en el

Mes 3 (Tabla 12). La mejoría del HAQ-DI desde el período inicial en los pacientes tratados con Xeljanz se mantuvo o mejoró hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-I).

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

Grupo de Tratamiento	Cambio Medio de los Mínimos Cuadrados desde el Período Inicial en HAQ-DI: Diferencia respecto del Placebo				
	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintéticos Convencionales ^b (Sin Tratamiento Previo con TNFi)			Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi ^c	
	Estudio PsA-I			Estudio PsA-II	
	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 por lo menos un FARME sintético convencional (FARMEsc) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad

^c Respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor del TNF (TNFi) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad

* $p \leq 0,05$ para el tratamiento activo frente a placebo

La tasa de respuesta a HAQ-DI (la respuesta se define como una disminución desde el período inicial de $\geq 0,35$) en el Mes 3 en los Estudios PsA-I y PsA-II fue de 53% y 50%, respectivamente, en pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, de 55% y 41%, respectivamente, en pacientes en tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día, de 31% y 28%, respectivamente, en pacientes en tratamiento con placebo y de 53% en pacientes en tratamiento con adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (solamente Estudio PsA-I).

Otros Resultados Relacionados con la Salud

La salud general se evaluó mediante el Formulario Breve de la encuesta de salud (SF-36). En los Estudios PsA-I y PsA-II, los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría mayor desde el período inicial, en comparación con el placebo en el puntaje del Resumen de Componentes Físicos (PCS) y en el puntaje de dominio de función física; además no se observó empeoramiento en el Resumen de Componentes Mentales (MCS) en el Mes 3. Las mejorías en SF-36 se mantuvieron hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-I).

Los resultados de salud relacionados con fatiga se evaluaron mediante la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F). En los Estudios PsA-I y PsA-II, los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría mayor desde el período inicial, en comparación con placebo, en el puntaje total de FACIT-F, el puntaje de dominio de experiencia y el puntaje de dominio del efecto en el Mes 3.



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

Respuesta Radiográfica

En el Estudio PsA-I, la progresión del daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente mediante el puntaje Total del Método Sharp Modificado por Van der Heijde (mTSS) y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el período inicial mayor que 0,5) se evaluó en el Mes 12. En el Mes 12, el 96%, 95% y 98% de los pacientes en tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas, respectivamente, no presentaron una progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el período inicial igual o menor que 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 determinación de la dosis (Estudio AS-II). Los pacientes presentaban la enfermedad activa definida según el Índice de Actividad de la Enfermedad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) y el puntaje de dolor de espalda (BASDAI, pregunta 2) de 4 o superior pese a estar en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o FARME.

Ensayo de Confirmación (Estudio AS-I)

El Estudio AS-I fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas de tratamiento en 269 pacientes adultos con respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 AINE. Se aleatorizó y se trató a los pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día o un placebo durante 16 semanas de tratamiento ciego, luego de lo cual todos pasaron a un tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día durante otras 32 semanas. El criterio de valoración primario fue la evaluación de la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS20 en la Semana 16.

Aproximadamente el 7% y el 21% de los pacientes utilizaron metotrexato o sulfasalazina concomitante, respectivamente, desde el periodo inicial hasta la Semana 16. Se permitió a los pacientes recibir una dosis estable baja de corticosteroides orales (8,6% recibido) y/o AINE (81,8% recibido) desde el periodo inicial hasta la Semana 48. El veintidós por ciento de los pacientes presentaron una respuesta inadecuada a 1 o 2 bloqueadores del TNF.

Respuesta Clínica

Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día lograron mejorías mayores 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 los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

Tabla 13: Respuestas ASAS20, ASAS40 y ASAS 5/6 en la Semana 16, Estudio AS-I

	Placebo (N = 136)	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día (N = 133)	Diferencia Respecto del Placebo (IC del 95%)
Respuesta ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Respuesta ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**
Respuesta ASAS 5/6, %	7	44	36 (27, 46)**

* controlado por error de tipo I

** p < 0,0001.

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

Tabla 14: Componentes de ASAS y Otras Mediciones de Actividad de la Enfermedad en la Semana 16, Estudio AS-I

	Placebo (N = 136)		XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día (N = 133)		Diferencia Respecto del Placebo (IC del 95%)
	Periodo Inicial (media)	Semana 16 (cambio en la LSM desde el periodo inicial)	Periodo Inicial (media)	Semana 16 (cambio en la LSM desde el periodo inicial)	
Componentes de ASAS					
-Evaluación Global de la Actividad de la Enfermedad por Parte del Paciente (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
-Dolor total de columna (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)**
Puntaje BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
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)**
ASDA_Scrp ^{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 numérica de evaluación con 0 = no activo o sin dolor, 10 = muy activo o dolor más severo.

^b Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante medido en una escala numérica de evaluación con 0 = fácil y 10 = imposible.

^c La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez informadas por el paciente en el BASDAI.

^d Puntaje total en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Bath para la Espondilitis Anquilosante.

^e Índice de Metrología de Bath para la Espondilitis Anquilosante.

^f Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

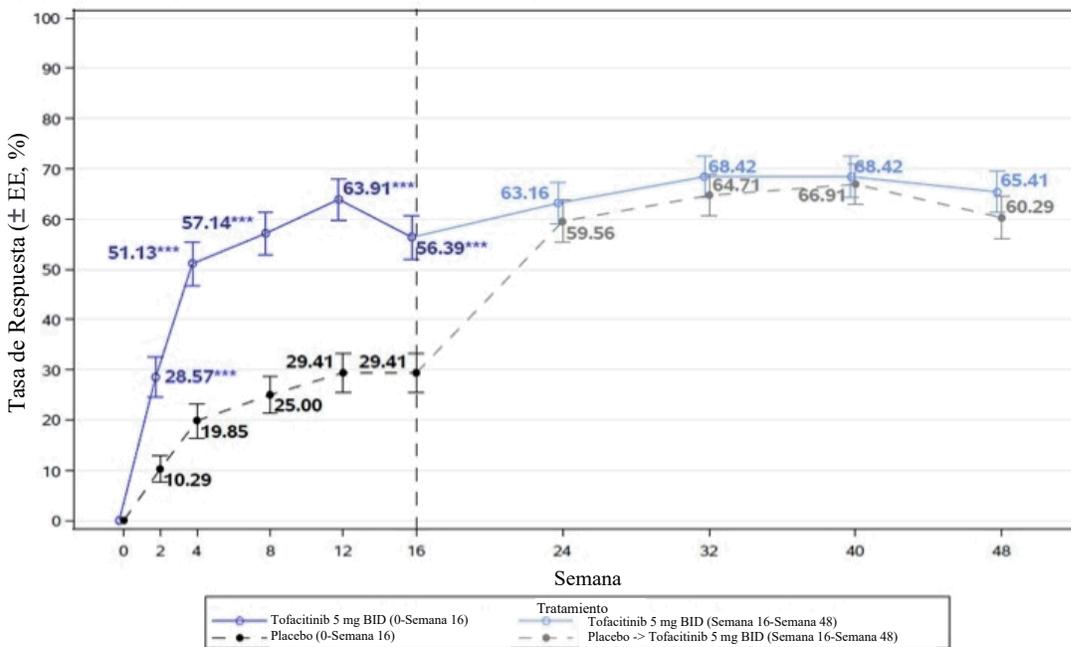
^g Puntaje de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante con la proteína C reactiva.

	Placebo (N = 136)		XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día (N = 133)		
	Periodo Inicial (media)	Semana 16 (cambio en la LSM desde el periodo inicial)	Periodo Inicial (media)	Semana 16 (cambio en la LSM desde el periodo inicial)	Diferencia Respecto del Placebo (IC del 95%)

LSM=media de mínimos cuadrados.

La mejoría en la respuesta ASAS20 se observó por primera vez en la Semana 2. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ASAS20 por visita se muestra en la Figura 3.

Figura 3: Respuesta ASAS20 en el Tiempo Hasta la Semana 48, Estudio AS-I^a



* para un valor $p \leq 0,05$, ** para un valor $p < 0,01$ y *** para un valor $p < 0,001$.

^a N = 136 para el placebo (y placebo cambiado por tofacitinib 5 mg dos veces al día) y N = 133 para tofacitinib 5 mg dos veces al día en cada visita.

EE=error estándar.

Los pacientes con datos faltantes se trataron como sujetos sin respuesta.

Otros Resultados Relacionados con la Salud

Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías superiores desde el periodo inicial en los puntajes totales de Calidad de Vida Relacionada con la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) (-4,0 frente a -2,0) y de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con un placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías coherentemente mayores desde el periodo inicial en la encuesta de salud del Formulario Breve, versión 2 (SF-36v2), Resumen del Componente Físico (PCS), dominios de Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Función Social en comparación con los pacientes tratados con un placebo en la Semana 16.



Las mejorías del puntaje total de FACIT-F se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día. Las mejorías en la ASQoL y el PCS del SF-36v2, dominios de Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Función Social se mantuvieron en la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

Colitis Ulcerosa

El programa de desarrollo clínico de Fase 3 de Xeljanz para la indicación de colitis ulcerosa incluyó 3 estudios de confirmación (estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-III) y un estudio abierto de extensión, a largo plazo, (estudio UC-IV).

Estudios de Confirmación

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Xeljanz para inducir y mantener la remisión, en 3 estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo: 2 estudios idénticos de inducción (8 semanas de duración; estudio UC-I y estudio UC-II) y 1 estudio de mantenimiento (52 semanas de duración; estudio UC-III). Estos estudios fundamentales incluyeron a pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa (puntaje Mayo total de 6 a 12, con un subpuntaje de endoscopia de al menos 2 y un subpuntaje de sangrado rectal de al menos 1) y con fracaso o intolerancia a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticoides, azatioprina, 6-MP o inhibidor de TNF, orales o intravenosos. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el índice de puntaje Mayo (0 a 12), que constó de 4 subpuntos (0 a 3 para cada subpunto): frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Un subpuntaje de endoscopia de 2 se definió como eritema marcado, ausencia de patrón vascular, cualquier friabilidad y erosiones; un puntaje de endoscopia de 3 se definió como el sangrado espontáneo y ulceración. Los pacientes que completaron el estudio UC-I o el estudio UC-II y alcanzaron una respuesta clínica fueron elegibles para la realeatorización en el estudio UC-III.

A los pacientes se les permitió la administración de dosis estables de aminosalicilatos y corticoides orales (equivalente de prednisona, dosis diaria de hasta 25 mg) durante los estudios. Se requirió la reducción de corticoides al ingresar al estudio UC-III. Se administró Xeljanz como monoterapia (es decir, sin la administración concomitante de agentes biológicos e inmunosupresores) para la colitis ulcerosa durante los estudios.

Además de los estudios anteriores, también se evaluó la eficacia y seguridad de Xeljanz en un estudio abierto de extensión, a largo plazo (estudio UC-IV). Los pacientes que completaron 1 de los estudios de inducción (estudio UC-I o estudio UC-II), pero que no alcanzaron una respuesta clínica, o los pacientes que completaron o se retiraron anticipadamente debido al fracaso del tratamiento en el estudio de mantenimiento (estudio UC-III) fueron elegibles para el estudio UC-IV. Los pacientes del estudio UC-I o del estudio UC-II que no alcanzaron una respuesta clínica después de 8 semanas en el estudio UC-IV debían ser retirados del estudio UC-IV. Se requirió la reducción de corticoides al ingresar al estudio UC-IV.

Estudios de Inducción (Estudio UC-I y Estudio UC-II)

En el estudio UC-I y el estudio UC-II, se aleatorizó a 1139 pacientes (598 y 541 pacientes, respectivamente) para recibir Xeljanz 10 mg dos veces al día o placebo con una relación de asignación de tratamiento de 4:1. En el estudio UC-I y el estudio UC-II, el 51,7%, 73,2% y 71,9% de los pacientes habían fracasado anteriormente o eran intolerantes a los inhibidores de TNF (51,3% en el estudio UC-I y el 52,1% en el estudio UC-II), a los corticoides (74,9% en el estudio UC-I y 71,3% en el estudio UC-II), y/o a los inmunosupresores (74,1% en el estudio UC-I y 69,5% en el estudio UC-II), respectivamente. En el periodo basal, el 46,1% de los pacientes recibía corticoides orales como tratamiento concomitante para la colitis ulcerosa (45,5% en el estudio UC-I y 46,8% en el estudio UC-II). Las características clínicas basales fueron en general similares entre los pacientes tratados con Xeljanz y los pacientes que recibían placebo.

El criterio primario de valoración del estudio UC-I y del estudio UC-II fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y el principal criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes con mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo total de ≤ 2 sin subpuntaje individual de >1) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0. La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje de endoscopia de 0 o 1.

Los resultados de eficacia del estudio UC-I y del estudio UC-II basados en los resultados endoscópicos leídos centralizadamente se muestran en la Tabla 15. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, la mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8, en comparación con el placebo, en ambos estudios.

Tabla 15. Proporción de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración de Eficacia en la Semana 8 (Estudio de Inducción UC-I y Estudio UC-II, Lectura Endoscópica Central)

Criterio de valoración	Estudio UC-I			Valor P
	Placebo	Xeljanz 10 mg dos veces al día	Diferencia del Tratamiento (IC del 95 %)	
	N = 122	N = 476		
Remisión en la Semana 8 ^a	8,2%	18,5%	10,3% (4,3; 16,3)	0,0070
Mejora en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^b	15,6%	31,3%	15,7% (8,1; 23,4)	0,0005
Normalización en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^c	1,6%	6,7%	5,1% (1,9; 8,3)	0,0345
Respuesta clínica en la semana 8 ^d	32,8%	59,9%	27,1% (17,7; 36,5)	<0,0001

Criterio de valoración	Estudio UC-II			
	Placebo	Xeljanz 10 mg dos veces al día	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%)	Valor P
	N = 112	N = 429		
Remisión en la Semana 8 ^a	3,6%	16,6%	13,0% (8,1; 17,9)	0,0005
Mejora en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^b	11,6%	28,4%	16,8% (9,5; 24,1)	0,0002
Normalización en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^c	1,8%	7,0%	5,2% (1,8; 8,6)	0,0425
Respuesta clínica en la semana 8 ^d	28,6%	55,0%	26,4% (16,8; 36,0)	<0,0001

IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes en el conjunto de análisis.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo de ≤ 2 sin subpuntaje individual de >1) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0.

^b La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

^c La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo de endoscopia de 0.

^d La respuesta clínica se definió como una disminución desde el periodo basal en el puntaje Mayo de ≥ 3 puntos y el $\geq 30\%$, con una disminución correspondiente en el subpuntaje para sangrado rectal de ≥ 1 punto o subpuntaje absoluto para sangrado rectal de 0 o 1.

Los resultados de eficacia basados en las lecturas endoscópicas en los centros del estudio fueron coherentes con los resultados basados en las lecturas endoscópicas centrales.

Los resultados de los estudios individuales, estudio UC-I y estudio UC-II, fueron similares. Los datos combinados proporcionan una estimación más precisa de la diferencia del tratamiento entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo en la semana 8: 11,6% (IC del 95%, 7,7% - 15,5%) en remisión y 16,3% (IC del 95%, 11,0% - 21,6%) con mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior del inhibidor de TNF, una proporción mayor de pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión y una mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8, en comparación con el placebo. Esta diferencia del tratamiento fue consistente entre los 2 subgrupos (Tabla 16).

Tabla 16. Proporción de Pacientes que Cumplen los de Eficacia Primaria y Secundaria principal en la Semana 8 por Subgrupo de Tratamiento con Inhibidor de TNF (Estudio de Inducción UC-I y Estudio UC-II, Lectura Endoscópica Central)

Estudio UC-I			
Criterio de valoración	Placebo N = 122	Xeljanz 10 mg dos veces al día N = 476	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%)
Remisión en la Semana 8 ^a			
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)	9,5% (4,6; 14,5)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)	10,7% (-0,2; 21,6)
Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^c			
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)	16,4% (8,5; 24,3)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)	14,5% (1,6; 27,4)
Estudio UC-II			
Criterio de valoración	Placebo N = 112	Xeljanz 10 mg dos veces al día N = 429	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%)
Remisión en la Semana 8 ^a			
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)	11,7% (7,5; 15,9)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)	14,0% (4,9; 23,2)
Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 ^c			
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)	15,0% (6,6; 23,3)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)	18,4% (6,3; 30,6)

IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

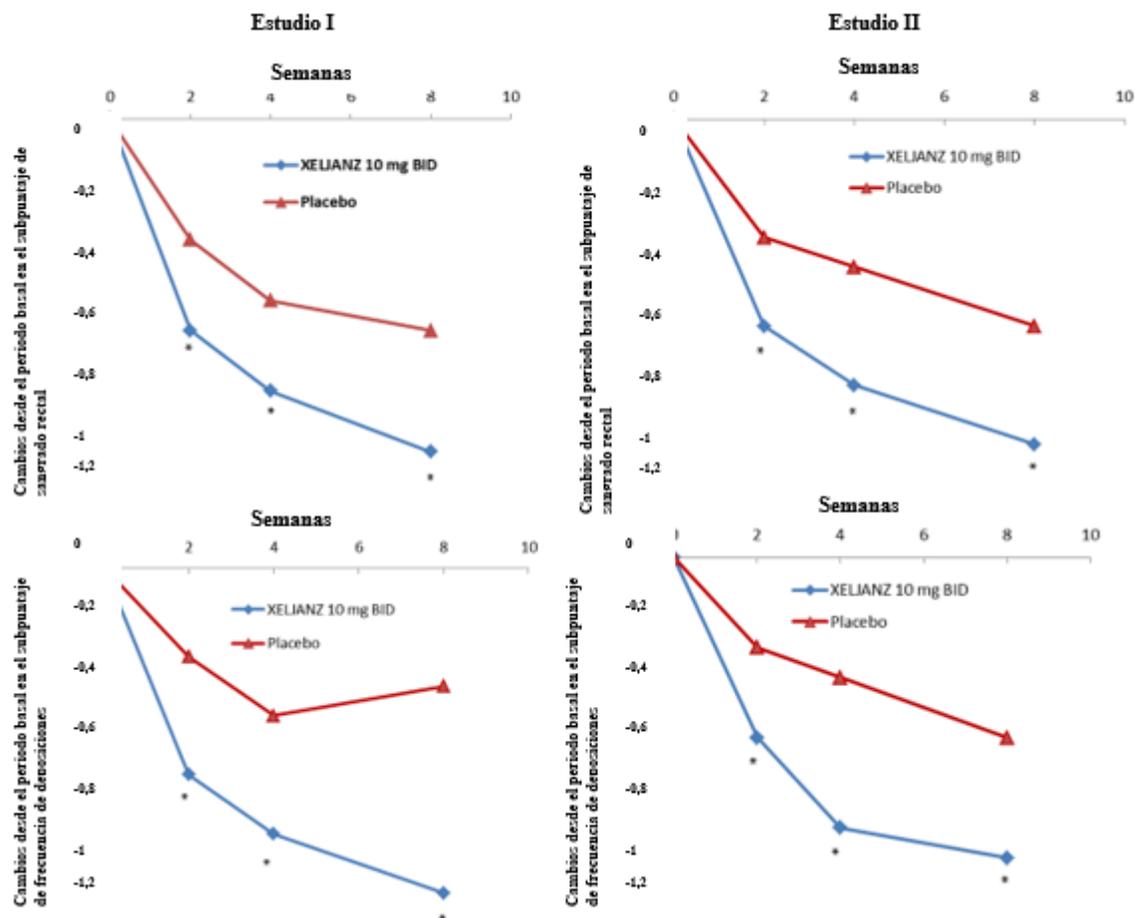
^a La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo de ≤ 2 sin subpuntaje individual de >1) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0.

^b Se incluyó a los pacientes no tratados previamente con inhibidor de TNF.

^c La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

Se evaluaron los cambios desde el periodo basal en los subpuntajes de sangrado rectal y frecuencia de deposiciones en cada visita del estudio UC-I y del estudio UC-II y se los muestra en la Figura 4. Se observaron mejoras significativas desde el periodo basal tanto en el sangrado rectal como en la frecuencia de deposiciones en los pacientes tratados con Xeljanz, en comparación con el placebo. Las diferencias del tratamiento en el sangrado rectal y en la frecuencia de deposiciones entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo fueron significativas desde la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en cada visita posteriormente.

Figura 4. Cambio desde el periodo basal en los Subpuntajes de Sangrado Rectal y Frecuencia de deposiciones (Estudio UC-I y Estudio UC-II)

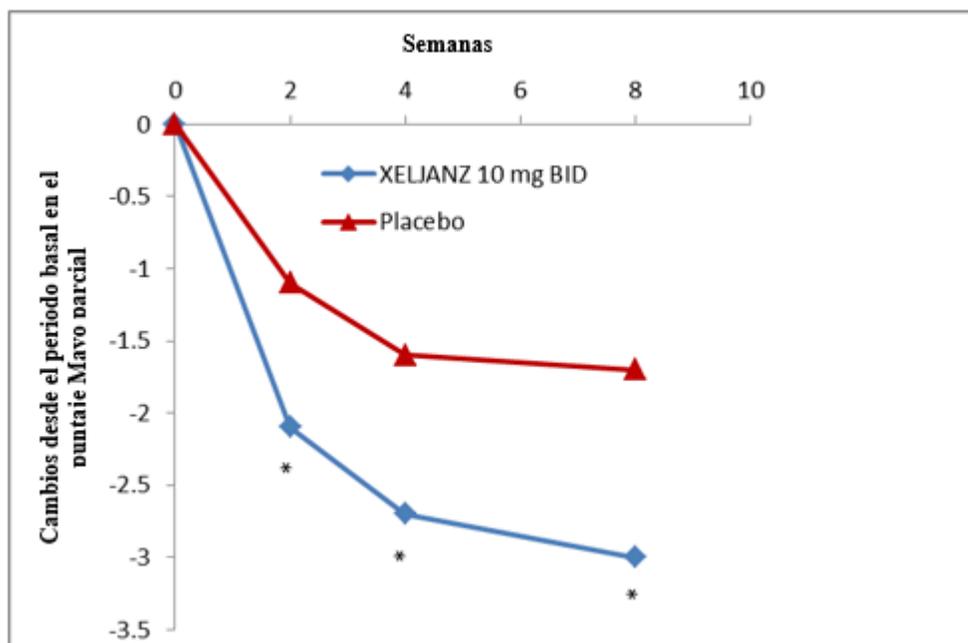


BID = dos veces al día

* $p < 0,001$ para Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el placebo

Los cambios desde el periodo basal en el puntaje Mayo parcial de los datos combinados del estudio UC-I y del estudio UC-II se muestran en la Figura 5. Se observaron mejoras significativas desde el periodo inicial en el puntaje Mayo parcial en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el placebo en cada visita del estudio. Las diferencias del tratamiento en el puntaje Mayo parcial entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo fueron significativas desde la semana 2, similar a lo observado con el sangrado rectal y la frecuencia de deposiciones en los estudios individuales de inducción.

Figura 5. Cambio desde el periodo basal en el Puntaje Mayo Parcial (Datos Combinados del Estudio UCI y el Estudio UCII)



BID = dos veces al día

* $p < 0,001$ para Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el placebo

Estudio de Mantenimiento (Estudio UC-III)

Un total de 593 pacientes que completaron las 8 semanas en 1 de los estudios de inducción y alcanzaron una respuesta clínica ingresaron al estudio UC-III; 179 (30,2%) pacientes se encontraban en remisión en el periodo basal del estudio UC-III. Se volvió a aleatorizar a los pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día, con Xeljanz 10 mg dos veces al día o con placebo durante 52 semanas, con una relación de asignación al tratamiento de 1:1:1. La reducción de los corticoides era obligatoria para los pacientes que recibían corticoides en el periodo basal.

En el periodo basal del estudio UC-III, 289 (48,7%) pacientes recibían corticoides orales; 265 (44,7%), 445 (75,0%) y 413 (69,6%) pacientes habían fracasado previamente o eran intolerantes al tratamiento con inhibidor de TNF, corticoides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio primario de valoración en el estudio UC-III fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Hubo 2 principales criterios de valoración secundarios: la proporción de pacientes con mejora de la apariencia endoscópica en la semana 52 y la proporción de pacientes con remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal del estudio UC-III.

Los resultados de eficacia del estudio UC-III basados en los resultados endoscópicos leídos centralizadamente se resumen en la Tabla 17. Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día y con Xeljanz 10 mg dos

veces al día alcanzaron los siguientes criterios de valoración en la semana 52, en comparación con el placebo: remisión, mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa, normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión en el periodo basal y remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal.

Tabla 17. Proporción de Pacientes que Cumplieron con los Criterios de Valoración de Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Lectura Endoscópica Central)

Criterio de valoración	Placebo	Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día	Diferencia del Tratamiento frente al Placebo (IC del 95%)	
				Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día
	N = 198	N = 198	N = 197		
Remisión en la Semana 52 ^a	11,1%	34,3%	40,6%	23,2%* (15,3; 31,2)	29,5%* (21,4; 37,6)
Mejora en de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 ^b	13,1%	37,4%	45,7%	24,2%* (16,0; 32,5)	32,6%* (24,2; 41,0)
Normalización en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 ^c	4,0%	14,6%	16,8%	10,6%** (5,0; 16,2)	12,7%* (6,8; 18,6)
Mantenimiento de la Respuesta clínica en la semana 52 ^d	20,2%	51,5%	61,9%	31,3%* (22,4; 40,2)	41,7%* (32,9; 50,5)
Remisión en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal ^{a,f}	10,2%	46,2%	56,4%	36,0%* (21,6; 50,3)	46,2%* (31,0; 61,4)
Remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal ^{e,f}	5,1%	35,4%	47,3%	30,3%* (17,4; 43,2)	42,2%* (27,9; 56,5)
Criterio de valoración	Placebo	Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día	Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día
	N = 101	N = 101	N = 87		
Remisión sin corticoides en la semana 52 entre los pacientes que consumían corticoides en el periodo basal	10,9%	27,7%	27,6%	16,8% (6,2; 27,5)	16,7% (5,5; 27,9)

* p<0,0001.

** p<0,001, para Xeljanz frente al placebo.

IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes en el conjunto de análisis.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo de ≤ 2 sin subpuntaje individual de >1) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0.

^b La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

^c La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo de endoscopia de 0.

^d El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución del puntaje Mayo del periodo basal del estudio de inducción (UC-I, UC-II) de ≥ 3 puntos y el $\geq 30\%$, con una disminución correspondiente en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥ 1 punto o subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían presentar respuesta clínica en el periodo basal del estudio de mantenimiento UC-III.

^e La remisión sostenida sin corticoides se definió como encontrarse en remisión y no consumir corticoides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la semana 24 y la de la semana 52.

^f N = 59 para placebo, N = 65 para Xeljanz 5 mg dos veces al día, N = 55 para Xeljanz 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron los siguientes criterios de valoración en la semana 52 del estudio UC-III, en comparación con el placebo: remisión, mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa o remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal (Tabla 18). Esta diferencia del tratamiento con respecto al placebo fue similar entre Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso anterior del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso anterior del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento observada respecto del placebo fue numéricamente mayor para Xeljanz 10 mg dos veces al día que para Xeljanz 5 mg dos veces al día, en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales entre los criterios primarios de valoración y los secundarios principales.

Tabla 18. Proporción de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria principal en el Estudio de Mantenimiento UC-III por Subgrupo con Tratamiento con Inhibidor de TNF (Lectura Endoscópica Central)

Criterio de valoración	Diferencia del Tratamiento frente al Placebo (IC del 95%)				
	Placebo	Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día	Xeljanz 5 mg dos veces al día	Xeljanz 10 mg dos veces al día
	N = 198	N = 198	N = 197		
Remisión en la Semana 52 ^a					
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)	12,9% (1,6; 24,2)	25,3% (13,5; 37,1)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)	30,7% (20,0; 41,5)	33,2% (22,0; 44,4)
Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 ^c					
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)	17,8% (5,8; 29,8)	27,4% (15,4; 39,5)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)	28,8% (17,7; 40,0)	37,2% (25,6; 48,8)
Remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal ^d					
Con fracaso anterior del inhibidor de TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)	17,5% (-3,8; 38,7)	34,1% (9,8; 58,4)
Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)	35,2% (19,4; 50,9)	46,1% (28,5; 63,7)

IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo de ≤ 2 sin subpuntaje individual de >1) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0.

^b Se incluyó a los pacientes no tratados previamente con inhibidor de TNF.

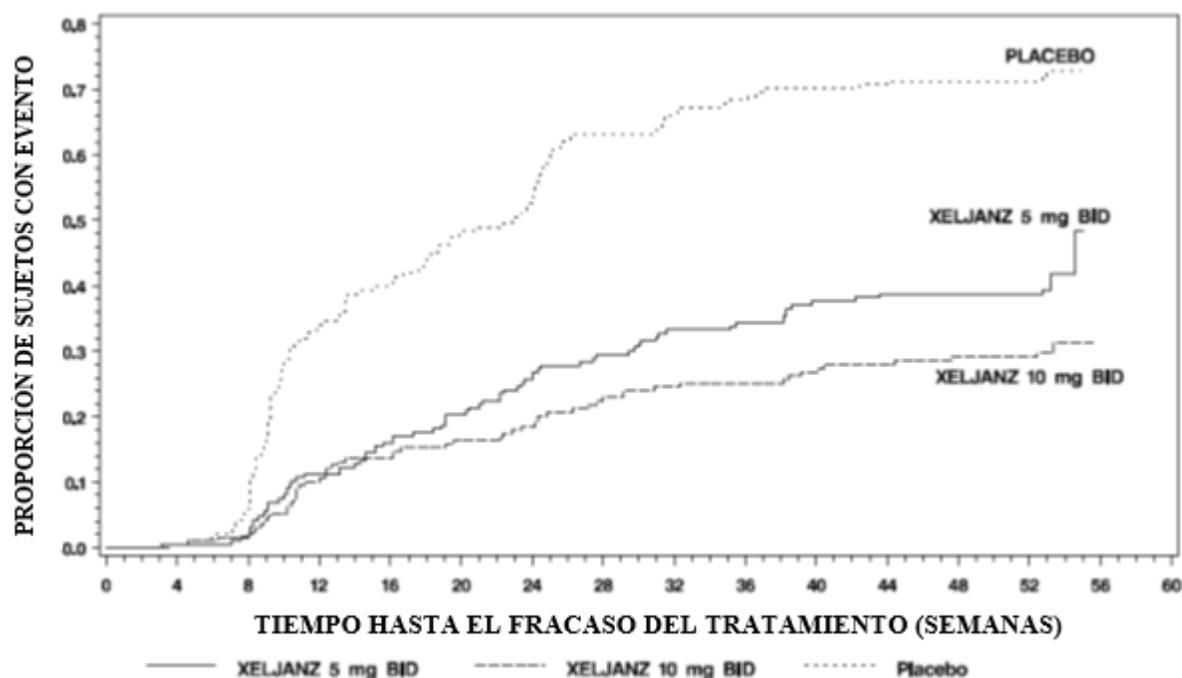
^c La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

^d La remisión sostenida sin corticoides se definió como encontrarse en remisión y no consumir corticoides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la semana 24 y la de la semana 52.

La proporción de pacientes que cumplió con los criterios de fracaso del tratamiento en el tiempo, en el estudio de mantenimiento UC-III se muestra en la Figura 6. El fracaso del tratamiento se definió como un aumento en el puntaje Mayo de al menos 3 puntos, desde el periodo basal del estudio de mantenimiento, acompañado de un aumento en el subpuntaje de sangrado rectal de al menos 1 punto y un aumento del subpuntaje endoscópico de al menos 1 punto, que arroja un subpuntaje endoscópico absoluto de al menos 2 después de un tratamiento mínimo de 8 semanas en el estudio. Se utilizó el subpuntaje de endoscopia leída de forma central para determinar el fracaso del tratamiento.

La proporción de pacientes en ambos grupos de Xeljanz que había presentado fracaso del tratamiento fue menor, en comparación con el placebo, en cada punto temporal desde la semana 8, el primer punto temporal en el que se evaluó el fracaso del tratamiento.

Figura 6. Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Curvas Kaplan-Meier)



BID = dos veces al día

$p < 0,0001$ para Xeljanz 5 mg dos veces al día, frente al placebo.

$p < 0,0001$ para Xeljanz 10 mg dos veces al día, frente al placebo

Otros Resultados Relacionados con la Salud

Se evaluó el estado de salud general mediante la encuesta de salud del Formulario Breve (SF-36). En los estudios de inducción UC-I y UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mejoras mayores desde el periodo basal, en comparación con placebo en los puntajes del resumen del componente físico (PCS) y en los puntajes de resumen del componente mental (MCS), en los 8 dominios del SF-36. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que



recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mayor mantenimiento de la mejora, en comparación el placebo, en los puntajes de PCS y MCS y en los 8 dominios del SF-36, en la semana 24 y en la semana 52.

Se evaluó el estado de salud específico de la enfermedad con el Cuestionario sobre la enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ) en pacientes con colitis ulcerosa. En los estudios de inducción UC-I y UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mejoras mayores desde el período inicial, en comparación con placebo en el total y en los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mayor mantenimiento de la mejora, en comparación el placebo, en el total y en los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la semana 24 y en la semana 52.

Se evaluó el Deterioro de la Actividad y de la Productividad en el Trabajo (WPAI) con el cuestionario WPAI-Colitis Ulcerosa (WPAI-UC) en pacientes con colitis ulcerosa. En el estudio de inducción UC-I, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en los dominios de presentismo, pérdida de la productividad laboral y deterioro de la actividad no laboral, pero no en el dominio de ausentismo en la semana 8; en el estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en el dominio de deterioro de la actividad no laboral, pero no en los dominios de ausentismo, presentismo o pérdida de la productividad laboral en la semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en los puntajes de los dominios de presentismo y deterioro de la actividad no laboral, pero no en los dominios de ausentismo o pérdida de la productividad laboral en la semana 52.

Estudio de Extensión Abierto (Estudio UC-IV)

En el estudio UC-IV, se inscribió a un total de 944 pacientes y se los asignó a los grupos de Xeljanz 5 mg dos veces al día (en el caso de pacientes en remisión en el periodo inicial del estudio UC-IV) o de Xeljanz 10 mg dos veces al día (en el caso de todos los demás pacientes que ingresaban al estudio UC-IV).

Entre los pacientes que participaron en el estudio UC-IV, se inscribió a 295 que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, no alcanzaron una respuesta clínica en 1 de los estudios de inducción (estudio UC-I o estudio UC-II) y luego siguieron recibiendo Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-IV. Después de 8 semanas adicionales de tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (16 semanas en total), 154/293 (52,6%) pacientes alcanzaron una respuesta clínica y 42/293 (14,3%) pacientes lograron la remisión.

Además, a 58 pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-I o en el estudio UC-II y alcanzaron una respuesta clínica se les redujo la dosis a Xeljanz 5 mg dos veces al día en el estudio UC-III y presentaron fracaso del tratamiento, luego se les aumentó la dosis a Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-IV. Después de 2 meses con Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-IV, se logró la remisión y la cicatrización de la mucosa en 20/58



(34,5%) y 24/58 (41,4%) pacientes, respectivamente. En el mes 12 del estudio UC-IV, 25/48 (52,1%) y 29/48 (60,4%) de estos pacientes logró la remisión y la cicatrización de la mucosa, respectivamente. Asimismo, hubo 65 pacientes inscritos durante al menos 1 año antes de la fecha del corte de los datos de 2016/07/08 en el estudio UC-IV después de lograr la remisión hacia el final del estudio UC-III, mientras recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día. En el mes 12 del estudio UC-IV, 48/65 (73,8%) de estos pacientes se mantuvieron en remisión mientras recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral de Xeljanz XR, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 4 horas, y la vida media es de alrededor de 6 a 8 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en el plazo de las 48 horas con una acumulación insignificante después de la administración una vez al día. El ABC y la $C_{\text{máx}}$ de tofacitinib para Xeljanz XR 11 mg administrado una vez al día son bioequivalentes a los de Xeljanz 5 mg administrados dos veces al día.

Absorción y Distribución

Tofacitinib se absorbe bien y tiene una biodisponibilidad oral del 74% después de la administración de Xeljanz. La administración de Xeljanz XR junto con una comida rica en grasas no produjo cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 27% y la $T_{\text{máx}}$ se prolongó aproximadamente 1 hora. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta la comida.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente, el 40% de tofacitinib en circulación se une a las proteínas. Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina, y parece que no se une a α -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de igual modo entre los glóbulos rojos y el plasma.

Xeljanz XR

La coadministración de Xeljanz XR 11 mg y 22 mg con una comida rica en grasas no produjo cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 27% y un 19%, respectivamente. $T_{\text{máx}}$ se prolongó aproximadamente 1 hora para Xeljanz XR 11 mg y 22 mg.

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de depuración para tofacitinib son de aproximadamente, el 70% en el metabolismo hepático y el 30% en la excreción renal del medicamento primario. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por la CYP3A4 con una contribución menor de la CYP2C19. En un estudio radiomarcado en seres humanos, más del 65% de la radioactividad circulante total se explica por el medicamento sin cambios, y el 35% restante se atribuye a 8 metabolitos, cada uno que representa menos del 8% del total de la radioactividad. Todos los metabolitos se han observado en las especies animales y se prevé que tienen $\leq 10\%$ de la potencia de tofacitinib para la inhibición de JAK1/3. No se detectó evidencia de estereoconversión en las 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) 1, pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/1B3 o el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1/3, ni una proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP) en concentraciones de importancia clínica.

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de dosificación para las poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas se incluyen en la Figura 7.

Farmacocinética en Pacientes con AR

El análisis de PK poblacional en los pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición sistémica (ABC) del tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg, 140 kg) fue similar a la de un paciente de 70 kg. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 80 años tuvieron <5% de ABC más alta en relación con la edad media de 55 años. Se estimó que las mujeres tenían un ABC un 7% más baja que la de los varones. Los datos disponibles también mostraron que no existen diferencias importantes en el ABC de tofacitinib entre los pacientes blancos, negros y asiáticos. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, que produce concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) más altas y concentraciones mínimas ($C_{\text{mín}}$) más bajas en los pacientes de menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera de importancia clínica. Se estima que la variabilidad entre los sujetos (porcentaje de coeficiente de variación) en el ABC de Xeljanz es del aproximadamente el 27%.

Farmacocinética en Pacientes con Artritis Psoriásica Activa

Los análisis de la población PK en pacientes con artritis psoriásica activa indicaron que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal [61 kg, 109 kg (10.º y 9.º percentil en el conjunto de datos de la población)] fueron similares a aquellos de un paciente de 83,3 kg. Se estimó que los pacientes de edad avanzada de 80 años tienen un ABC un 10% más alto en relación con la edad media de 50 años. Se estimó que las mujeres tienen un ABC un 5% más bajo en comparación con los hombres. Los datos disponibles también muestran que no hay diferencias importantes en el ABC de tofacitinib entre pacientes Blancos, Negros y Asiáticos. Se estima que la variabilidad entre sujetos (porcentaje del coeficiente de variación) en el ABC de Xeljanz es de aproximadamente 32%.

Farmacocinética en Pacientes con Espondilitis Anquilosante Activa

El análisis de PK poblacional en pacientes con espondilitis anquilosante activa indicó que no había diferencias clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib con base en la edad, el peso, el sexo ni la raza. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 64 años presentaban una depuración un 11% menor en comparación con los pacientes con una mediana de edad de 40 años. Se calculó que las mujeres presentaban una depuración un 2% mayor en comparación con los hombres y los pacientes asiáticos presentaban una depuración un 10% menor en comparación con aquellos no asiáticos. Se calcula que la variabilidad entre los sujetos (% del coeficiente de variación) en el ABC del tofacitinib es de aproximadamente un 28% en pacientes con espondilitis anquilosante activa.



Farmacocinética en pacientes con colitis ulcerosa activa

El análisis de PK poblacional en pacientes con colitis ulcerosa indicó que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib (ABC), según la edad, el peso, el sexo y la raza. La exposición en las mujeres fue un 15% más alta que en los hombres, y los pacientes asiáticos tuvieron una exposición 7,3% más alta que las no asiáticas. El volumen de distribución aumentó con el peso corporal, lo que resultó en concentraciones máximas más altas ($C_{\text{máx}}$) y más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en el ABC de tofacitinib se estima en aproximadamente 23% y 25% en la dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en pacientes con colitis ulcerosa.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa tuvieron un ABC un 37%, un 43% y un 123% más alto, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (consulte la sección 4.2). En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total del tofacitinib fue relativamente poca.

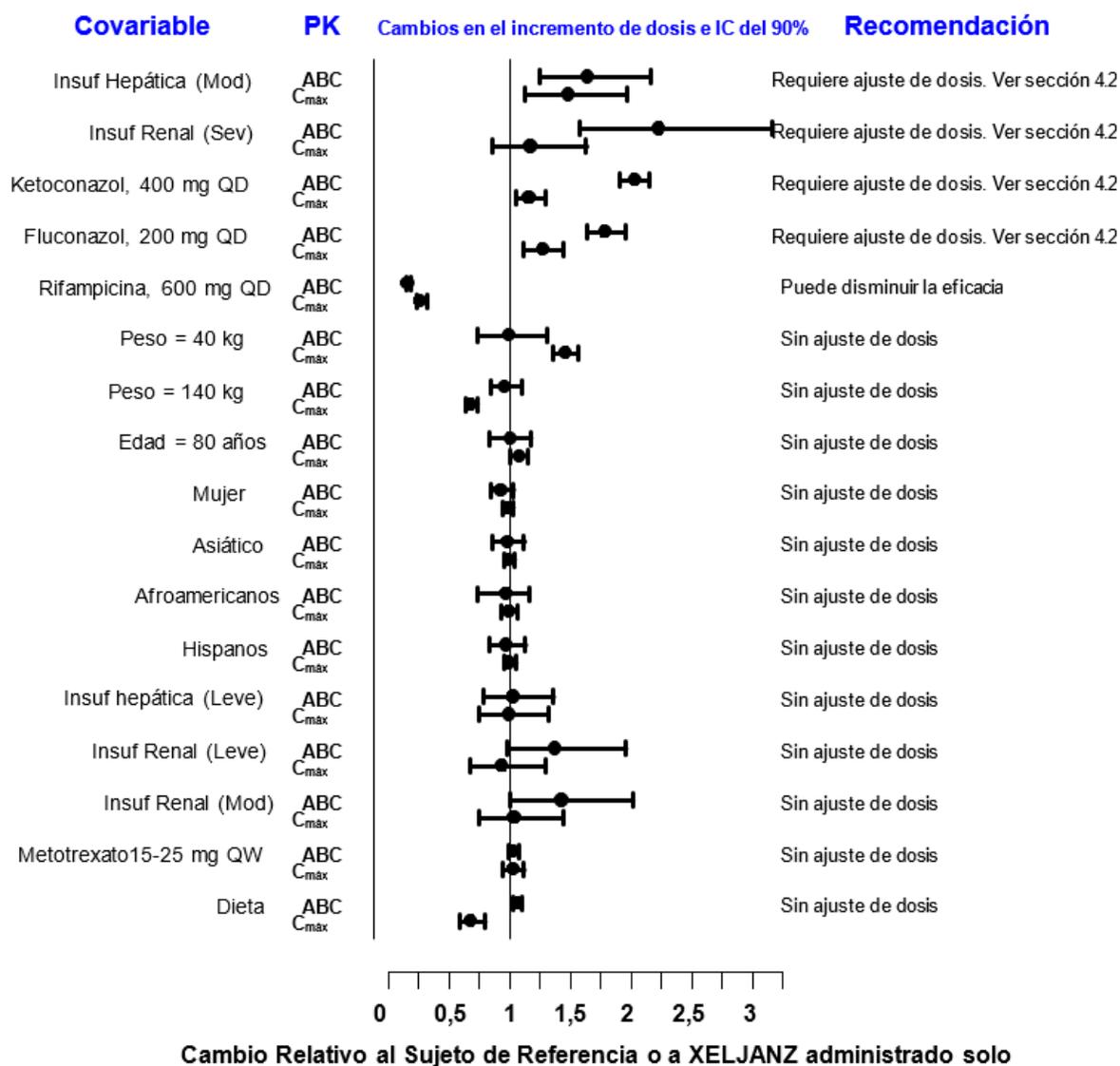
Insuficiencia Hepática

Los pacientes con deterioro hepática leve y moderada presentaron un ABC un 3% y un 65% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la sección 4.2).

Población Pediátrica

No se establecieron la farmacocinética, la seguridad ni la eficacia de tofacitinib en pacientes pediátricos.

Figura 7: Xeljanz XR Recomendación sobre la Dosificación Basada en los Datos Farmacocinéticos*



Las comparaciones de peso, edad, sexo y raza se basan en los datos del paciente con AR, con referencia a los valores de 70 kg, 55 años, varón y blanco, respectivamente.

Nota: Los grupos de referencia de los datos de deterioro renal y hepático corresponden a sujetos con funciones renales y hepáticas normales, respectivamente; el grupo de referencia de la interacción medicamentosa y de los estudios de efecto alimentario corresponde a la administración de Xeljanz solo; Mod. = moderado; Sev. = severo; Det. = deterioro.

* Ajuste de dosis para poblaciones especiales de describen en sección 4.2.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

En estudios no clínicos, se observaron efectos sobre los sistemas inmunitario y hematopoyético que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. En dosis de importancia clínica, se observaron efectos secundarios de inmunosupresión, como infecciones



bacterianas, virales y linfoma. Otros hallazgos con dosis muy por encima de las exposiciones de humanos incluyeron efectos en el hígado, los pulmones y el aparato digestivo.

Se observaron linfomas en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes tratados con una dosis de tofacitinib de 5 mg/kg dos veces al día. La dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para los linfomas fue de 1 mg/kg dos veces al día. El ABC no unido con 1 mg/kg dos veces al día fue de 341 ng•h/mL, que es aproximadamente la mitad del ABC no unido con 10 mg dos veces al día y similar al ABC no unido con 5 mg 2 veces al día, en seres humanos.

Tofacitinib no se considera mutagénico ni genotóxico en función de los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* sobre mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

La capacidad carcinogénica de tofacitinib fue evaluada por estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones en una dosis alta de como máximo 200 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~19 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron tumores benignos con células de Leydig en ratas: los tumores benignos con células de Leydig en ratas no se asocian con un riesgo de tumores con células de Leydig en seres humanos. Se observaron hibermomas (neoplasias malignas del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con dosis ≥ 30 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de aproximadamente ~41 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembra, que recibieron dosis solamente de 100 mg/kg/día reducidas a 75 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~94 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día).

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri/postnatal en ratas. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad de los espermatozoides ni la concentración de espermatozoides. Se secreta en la leche de ratas lactantes. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, los efectos relacionados con tofacitinib en el sistema inmunológico fueron similares a los de los animales adultos. No hubo efectos relacionados con tofacitinib en el sistema reproductor ni en el desarrollo de los huesos en los machos ni en las hembras.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Sorbitol
Hidroxietilcelulosa
Copovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento de Xeljanz XR 11 mg comprimidos

Acetato de celulosa
Hiprolosa
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina
Óxido rojo de hierro



Contenidos de la tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Óxido negro de hierro

6.2. Incompatibilidades

N/A.

6.3. Periodo de Validez

36 meses.

6.4. Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina, impreso, sellado, que contiene frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), etiquetado y tapa de giro y apriete a prueba de niños, de polipropileno, más folleto de información al paciente.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v36.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 800392348