XELJANZ XR
TOFACITINIB 11 mg
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta profesional

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de XELJANZ XR contiene:

Tofacitinib (como citrato)	11 mg
Sorbitol	152,229 mg
Hidroxietilcelulosa	16 mg
Copovidona	12 mg
Estearato de Magnesio	2 mg
Acetato de celulosa	10,440 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,960 mg
Opadry Rosa	8 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
XELJANZ XR es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés). Código ATC: L04AF01

INDICACIONES
Artritis Reumatoidea (AR)
Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones medicamentosas).

Artritis Psoriásica (APs)
Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) (ver Farmacodinamia).

Espondilitis anquilosante (EA)
Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

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

Farmacodinamia
En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural-killer)* CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas estimadas

aproximadamente a las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

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

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

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

Estudios con vacunas

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

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna frente al herpes de virus vivos atenuados de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver Advertencias y precauciones).

Farmacocinética

Tras la administración oral de tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 4 horas y la vida media es de ~6 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración una vez al día. El AUC y la $C_{máx}$ en estado de equilibrio de tofacitinib para tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada administrados una vez al día son equivalentes a los de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos administrados dos veces al día.

Absorción y distribución

La administración de tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la $C_{máx}$ aumentó en un 27%.

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

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Farmacocinética en pacientes

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

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

Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con APs activa estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Interacciones

Tofacitinib no es un inhibidor ni inductor de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

Comparación de la FC (Farmacocinética) de las formulaciones de comprimidos recubiertos de liberación prolongada y comprimidos recubiertos

Se ha demostrado la equivalencia FC (AUC y $C_{máx}$) de tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez al día con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 o 3 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 o 2,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente 1 o 0,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

El potencial carcinogénico de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 o 19 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 o 41 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 o 94 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas en lactancia a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib sobre el desarrollo óseo en machos o hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis aprobadas en humanos.
No se observaron hallazgos relacionados con tofacitinib en estudios con animales jóvenes que indiquen una mayor sensibilidad de las poblaciones pediátricas en comparación con los adultos. En el estudio de fertilidad de ratas jóvenes, no hubo evidencia de toxicidad para el desarrollo, no hubo efectos sobre la maduración sexual y no se observó evidencia de toxicidad para la reproducción (apareamiento y fertilidad) después de la madurez sexual. En estudios de ratas juveniles de 1 mes y monos juveniles de 39 semanas, se observaron efectos relacionados con tofacitinib en parámetros

inmunológicos y hematológicos consistentes con la inhibición de JAK1/3 y JAK2. Estos efectos fueron reversibles y consistentes con los observados también en animales adultos con exposiciones similares.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

La eficacia y seguridad de tofacitinib comprimidos recubiertos se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 1 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 1: Ensayos clínicos de fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	**Estudio I (ORAL Solo)**	**Estudio II (ORAL Sync)**	**Estudio III (ORAL Standard)**	**Estudio IV (ORAL Scan)**	**Estudio V (ORAL Step)**	**Estudio VI (ORAL Start)**	**Estudio VII (ORAL Strategy)**
Población	DMARD-RI	DMARD-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve[a]	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratamiento de base	Ninguno[b]	DMARDsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno[b]	3 grupos paralelos: • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios DMARDsc	Control activo (ADA)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía	Tofacitinib con y sin MTX en comparación con ADA con MTX
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1.146
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables co-primarias de eficacia[c]	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG) <2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA	NA

[a] ≤3 dosis semanales (MTX-naïve).
[b] Se permitieron antipalúdicos.
[c] Las variables coprimarias de eficacia fueron los siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4 (VSG) <2,6 (remisión).
mTSS = puntuación total de Sharp modificada, ACR20 (70) = mejora del ≥20% (≥70%) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, DMARD = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, DMARDsc = DMARD sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable, ADA = adalimumab, MTX = metotrexato.

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR
En la Tabla 2 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start y ORAL Strategy. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

En el transcurso del ORAL Strategy, las respuestas con tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX fueron numéricamente similares en comparación con adalimumab 40 mg + MTX y ambas fueron numéricamente superiores que con tofacitinib 5 mg dos veces al día.

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

Tabla 2: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD				
Variable	**Tiempo**	**Placebo N = 122**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243**
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD				
Variable	**Tiempo**	**Placebo + DMARD N = 158**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + DMARD(s) N = 312**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + DMARD(s) N = 315**
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***

	Mes 6	13	34***		36***
	Mes 12	NA	33		42
ACR70	Mes 3	2	8**		14***
	Mes 6	3	13***		16***
	Mes 12	NA	19		25
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	**Tiempo**	**Placebo**	**Tofacitinib dos veces al día + MTX**		**Adalimumab 40 mg c2s + MTX**
		N = 105	**5 mg N = 198**	**10 mg N = 197**	**N = 199**
ACR20	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	**Tiempo**	**Placebo + MTX N = 156**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 316**		**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 309**
ACR20	Mes 3	27	55***		66***
	Mes 6	25	50***		62***
	Mes 12	NA	47		55
	Mes 24	NA	40		50
ACR50	Mes 3	8	28***		36***
	Mes 6	8	32***		44***
	Mes 12	NA	32		39
	Mes 24	NA	28		40
ACR70	Mes 3	3	10**		17***
	Mes 6	1	14***		22***
	Mes 12	NA	18		27
	Mes 24	NA	17		26
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF					
Variable	**Tiempo**	**Placebo + MTX N = 132**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 133**		**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 134**
ACR20	Mes 3	24	41*		48***
	Mes 6	NA	51		54
ACR50	Mes 3	8	26***		28***
	Mes 6	NA	37		30
ACR70	Mes 3	2	14***		10*
	Mes 6	NA	16		16
ORAL Start: MTX-naïve					

Variable	Tiempo	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 370	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 394
ACR20	Mes 3	52	69***	77***
	Mes 6	51	71***	75***
	Mes 12	51	67**	71***
	Mes 24	42	63***	64***
ACR50	Mes 3	20	40***	49***
	Mes 6	27	46***	56***
	Mes 12	33	49**	55***
	Mes 24	28	48***	49***
ACR70	Mes 3	5	20***	26***
	Mes 6	12	25***	37***
	Mes 12	15	28**	38***
	Mes 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	**Tiempo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 384**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 376**	**Adalimumab + MTX N = 386**
ACR20	Mes 3	62,50	70,48‡	69,17
	Mes 6	62,84	73,14‡	70,98
	Mes 12	61,72	70,21‡	67,62
ACR50	Mes 3	31,51	40,96‡	37,31
	Mes 6	38,28	46,01‡	43,78
	Mes 12	39,31	47,61‡	45,85
ACR70	Mes 3	13,54	19,41‡	14,51
	Mes 6	18,23	25,00‡	20,73
	Mes 12	21,09	28,99‡	25,91

*p<0,05
**p<0,001
***p<0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX en ORAL Start)
‡p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg en ORAL Strategy (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)
c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable, MTX = metotrexato.

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

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

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*

Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

Como se muestra en la Tabla 4, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

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

Tabla 4: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

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

mTSS[c] Valor inicial Mes 6 Mes 12	 16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	 20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	 - -0,7 (-1,0; -0,3) -0,9 (-1,4; -0,4)	 19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	 - -0,8 (-1,2; -0,4) -1,3 (-1,8; -0,8)

[a] DE = Desviación estándar
[b] La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)
[c] Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales
[d] La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95%, IC = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

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

Tabla 5: Cambio medio de MC respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

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

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

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

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

La mejoría del sueño se evaluó utilizando las escalas de los *Sleep Problems Index I and II* (índices de problemas del sueño

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

Mantenimiento de la respuesta clínica

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

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 5 años también se ha observado en los datos de un estudio de seguridad aleatorizado posterior a la autorización en pacientes con AR mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios de seguimiento a largo plazo abiertos y completos de hasta 8 años.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) fue un estudio de seguridad postautorización a gran escala (N = 4362), controlado con tratamiento activo y aleatorizado, de pacientes con artritis reumatoide de 50 años y mayores y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo cardiovascular definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación coronaria (bypass arterial coronario), infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada a la artritis reumatoide, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares). La mayoría (más del 90%) de los pacientes con tofacitinib que eran fumadores o tenían una antigüedad de tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente. Los pacientes debían recibir una dosis estable de metotrexato al inicio del estudio; durante el estudio se permitió un ajuste de la dosis.

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF fue etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia coprimarias fueron neoplasias malignas, excluyendo el CPNM y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de las variables estaban enmascaradas. Se trató de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requirió al menos 1500 pacientes a los que se les dio seguimiento por 3 años. Debido a la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día. Para los pacientes del grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día, los datos recolectados antes y después del cambio de dosis se analizaron en el grupo de tratamiento aleatorizado original.

El estudio no cumplió el criterio de no inferioridad para la comparación primaria de las dosis combinadas de tofacitinib con el inhibidor del TNF, ya que el límite superior del IC del 95% para el HR excedió el criterio de no inferioridad preespecificado de 1,8 para los MACE adjudicados y las neoplasias malignas adjudicadas excluyendo el CPNM.

Los resultados para MACE adjudicados, neoplasias malignas adjudicadas excluyendo CPNM y otros eventos seleccionados se proporcionan a continuación.

MACE (incluido infarto de miocardio) y tromboembolismo venoso (TEV)

Se observó un aumento del infarto de miocardio no mortal en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis de eventos de TEV en pacientes tratados con

tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Reacciones Adversas y Advertencias y Precauciones).

Tabla 6: Tasa de incidencia y cociente de riesgo (Hazard Ratio) de MACE, infarto de miocardio y tromboembolismo venoso

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día[a]**	**Ambas dosis de tofacitinib[b]**	**Inhibidor del TNF (iTNF)**
MACE[c]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM mortal[c]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM no mortal[c]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
TEV[d]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
EP[d]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
TVP[d]				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.
[b] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.
[c] Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o dentro de los 60 días siguientes a su interrupción.
[d] Basado en eventos ocurridos durante el tratamiento o dentro de los 28 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

Abreviaturas: MACE = acontecimientos cardiovasculares adversos mayores, IM = infarto de miocardio, TEV = tromboembolismo venoso, EP = embolia pulmonar, TVP = trombosis venosa profunda, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, Inf = infinito

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de IM (mortales y no mortales) utilizando un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥65 años, varones, tabaquismo, actual o anterior, antecedentes de diabetes y antecedentes de enfermedad coronaria (que incluye infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable o procedimientos de arteria coronaria) (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Neoplasias malignas

Se observó un aumento de neoplasias malignas excluyendo CPNM, en particular cáncer de pulmón, linfoma, y un aumento de CPNM en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Tabla 7: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de neoplasias malignas[a]

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día[b]**	**Ambas dosis de tofacitinib[c]**	**Inhibidor del TNF (iTNF)**
Neoplasias malignas excepto CPNM				
IR (IC del 95%) por 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Cáncer de pulmón				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Linfoma				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
CPNM				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (IC por 95%) frente a iTNF	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Para neoplasias malignas excluyendo CPNM, cáncer de pulmón y linfoma, según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento hasta el final del estudio. Para CPNM, según los acontecimientos ocurridos durante el tratamiento o dentro de los 28 días posteriores a la interrupción del tratamiento.
[b] El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.
[c] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.
Abreviaturas: CPNM = cáncer de piel no melanoma, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas, excluido el CPNM, mediante un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥65 años y tabaquismo actual o anterior (ver Advertencias y precauciones y Reacciones Adversas).

Mortalidad

Se observó un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas.

Tabla 8: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de mortalidad[a]

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día[b]**	**Ambas dosis de tofacitinib[c]**	**Inhibidor del TNF (iTNF)**
Mortalidad (cualquier causa)				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Infecciones mortales				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)

HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Acontecimientos CV mortales				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Neoplasias malignas mortales				
IR (IC del 95%) por 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (IC del 95%) frente a iTNF	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o dentro de los 28 días siguientes a la interrupción del tratamiento.
[b] El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.
[c] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.
Abreviaturas: TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, CV = cardiovascular, Inf = infinito

Artritis psoriásica
La eficacia y la seguridad de tofacitinib comprimidos recubiertos se evaluó en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en fase 3 en pacientes adultos con APs activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones dolorosas a la palpación). Se requirió que los pacientes tuvieran psoriasis en placas activa en la visita de selección. Para ambos estudios, las variables principales fueron la tasa de respuesta ACR20 y el cambio del HAQ-DI en el mes 3 desde el inicio del estudio.

El estudio PsA-I (OPAL BROADEN) evaluó a 422 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada previa (debido a falta de eficacia o intolerancia) a un FARMEsc (MTX para el 92,7% de los pacientes); el 32,7% de los pacientes en este estudio había tenido una respuesta previa inadecuada a >1 DMARDsc o 1 DMARDsc y un DMARD sintético dirigido (FARMEsd). En OPAL BROADEN, no se admitió el tratamiento previo con un inhibidor de TNF. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 DMARDsc de forma concomitante; el 83,9% de los pacientes recibió MTX de forma concomitante, el 9,5% de los pacientes recibió sulfasalazina de forma concomitante y el 5,7% de los pacientes recibió leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la APs fue de 3,8 años. Al inicio del estudio, el 79,9% y el 56,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente. Los pacientes aleatorizados a tofacitinib recibieron 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 12 meses. Los pacientes incluidos en el grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 ya sea para recibir tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día hasta el mes 12. Los pacientes aleatorizados a adalimumab (grupo de control activo) recibieron 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio PsA-II (OPAL BEYOND) evaluó a 394 pacientes que habían suspendido el tratamiento con un inhibidor de TNF debido a falta de eficacia o intolerancia; el 36,0% había tenido una respuesta inadecuada previa a >1 DMARD biológico. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 DMARDsc de forma concomitante; el 71,6% de los pacientes recibió MTX de forma concomitante, el 15,7% de los pacientes recibió sulfasalazina de forma concomitante y el 8,6% de los pacientes recibió leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la APs fue de 7,5 años. Al inicio del estudio, el 80,7% y el 49,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente. Los pacientes aleatorizados a tofacitinib recibieron 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 6 meses. Los pacientes incluidos en el grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día hasta el mes 6.

Signos y síntomas
El tratamiento con tofacitinib produjo mejoras significativas en algunos signos y síntomas de la APs, según lo evaluado por los criterios de respuesta ACR20 en comparación con placebo en el mes 3. Los resultados de eficacia para las variables relevantes evaluadas se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Proporción (%) de pacientes con APs que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

	Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD sintéticos convencionales[a] (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND[c]	
Grupo de tratamiento	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día**	**Adalimumab 40 mg SC q2W**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día**
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mes 3	33%	50%[d,*]	52%[*]	24%	50%[d,***]
Mes 6	NA	59%	64%	NA	60%
Mes 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Mes 3	10%	28%[e,**]	33%[***]	15%	30%[e,*]
Mes 6	NA	38%	42%	NA	38%
Mes 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Mes 3	5%	17%[e,*]	19%[*]	10%	17%
Mes 6	NA	18%	30%	NA	21%
Mes 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI[f]					
Mes 3	-0,4	-0,8	-1,1[*]	-0,5	-1,3[*]
Mes 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Mes 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS[f]					
Mes 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2[*]
Mes 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Mes 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75[g]					
Mes 3	15%	43%[d,***]	39%[**]	14%	21%
Mes 6	NA	46%	55%	NA	34%
Mes 12	NA	56%	56%	-	-

[*]p nominal ≤0,05; **p nominal <0,001; ***p nominal <0,0001 para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

Abreviaturas: ASC = área de superficie corporal; ΔLEI = cambio respecto a los valores iniciales del índice entesítico de Leeds; ΔDSS = cambio respecto a los valores iniciales de la puntuación de la gravedad de la dactilitis; ACR20/50/70 = mejora ≥20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology*; DMARDsc = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; N = número de pacientes aleatorizados y tratados; NA = no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no están disponibles más allá del mes 3 debido a que a los pacientes del grupo placebo se les adelantó a tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral; PASI = índice de gravedad y área de la psoriasis; PASI75 = mejora ≥75% en el PASI.

[a] Respuesta inadecuada a al menos 1 DMARDsc debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

[b] Respuesta inadecuada a al menos 1 iTNF debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

[c] OPAL BEYOND tuvo una duración de 6 meses.

[d] Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor p≤0,05 por el análisis descendente preespecificado.

[e] Alcanzó la significación estadística dentro de las respuestas ACR (ACR50 y ACR70) a un valor p≤0,05 por el análisis descendente preespecificado.

[f] Para pacientes con una puntuación al inicio del tratamiento >0.

[g] Para pacientes con un ASC al inicio del tratamiento ≥3% y PASI >0.

Tanto los pacientes que no habían recibido inhibidores de TNF previamente como los pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF tratados con tofacitinib 5 mg 2 veces al día, tuvieron tasas de respuesta ACR20 significativamente mayores en comparación con el placebo en el mes 3. El análisis de edad, sexo, raza, actividad inicial de la enfermedad y subtipo de APs no identificó diferencias en la respuesta a tofacitinib. El número de pacientes con artritis mutilante o afección axial fue demasiado pequeño para permitir una evaluación significativa. Se observaron tasas de respuesta ACR20 estadísticamente significativas con tofacitinib 5 mg dos veces al día en ambos estudios ya en la semana 2 (primera evaluación posterior al inicio del estudio) en comparación con el placebo.

En OPAL BROADEN, la actividad mínima de la enfermedad (AME) se alcanzó en el 26,2%, el 25,5% y el 6,7% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg 2 veces al día, adalimumab y placebo, respectivamente (diferencia del tratamiento con tofacitinib 5 mg 2 veces al día respecto a placebo del 19,5% [IC del 95%: 9,9; 29,1]) en el mes 3. En OPAL BEYOND, la AME se alcanzó en el 22,9% y el 14,5% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg 2 veces al día y placebo respectivamente, sin embargo, tofacitinib 5 mg 2 veces al día no alcanzó significación estadística nominal (diferencia del tratamiento respecto a placebo del 8,4% [IC del 95%: -1,0; 17,8] en el mes 3).

Respuesta radiográfica
En el estudio OPAL BROADEN, la progresión del daño articular estructural se evaluó radiográficamente utilizando el índice total de Sharp modificado (ITSm) por van der Heijde y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del ITSm desde el inicio del estudio mayor que 0,5) se evaluó en el mes 12. En el mes 12, el 96% y el 98% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas, respectivamente, no presentaron progresión radiográfica (aumento del ITSm desde el inicio del estudio ≤0,5).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud
La mejora en el funcionamiento físico se midió usando el HAQ-DI. Los pacientes que habían recibido tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría (p≤0,05) desde el inicio del estudio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (ver Tabla 10).

Tabla 10: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de APs OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

	Cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio del estudio en el HAQ-DI				
	Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD sintéticos convencionales[a] (que no habían recibido iTNF previamente)			**Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND**	
Grupo de tratamiento	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día**	**Adalimumab 40 mg SC q2W**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día**
N	104	107	106	131	129
Mes 3	-0,18	-0,35[c,*]	-0,38[*]	-0,14	-0,39[c,***]
Mes 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Mes 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

[*]p nominal ≤0,05; ***p nominal <0,0001 para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.
Abreviaturas: DMARD = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad; N = número total de pacientes en el análisis estadístico; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral.
[a] Respuesta inadecuada a al menos 1 DMARD sintético convencional (DMARDsc) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[b] Respuesta inadecuada a al menos 1 inhibidor del TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[c] Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor p≤0,05 por el análisis descendente preespecificado.

La tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como una disminución desde el inicio del estudio ≥0,35) en el mes 3 en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND fue del 53% y el 50%, respectivamente, en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, del 31% y el 28%, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo, y del 53% en

pacientes que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (OPAL BROADEN solamente).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el SF-36v2, la fatiga se evaluó con la FACIT-F. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto al valor al inicio del estudio comparado con placebo en el ámbito del funcionamiento físico del SF-36v2, el compendio de la puntuación en el componente físico del SF-36v2 y las puntuaciones de la FACIT-F en el mes 3 en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND (p nominal ≤0,05). Las mejoras desde el inicio del estudio en el SF-36v2 y la FACIT-F se mantuvieron hasta el mes 6 (OPAL BROADEN y OPAL BEYOND) y el mes 12 (OPAL BROADEN).

Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría en el dolor artrítico (medido en una escala analógica visual de 0-100) desde el inicio del estudio en la semana 2 (primera evaluación tras el inicio del estudio) hasta el mes 3 en comparación con placebo en OPAL BROADEN y OPAL BEYOND (p nominal ≤0,05).

Espondilitis anquilosante
El programa de desarrollo clínico de tofacitinib para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó un ensayo confirmatorio controlado con placebo (Estudio AS-I). El estudio AS-I fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 48 semanas de tratamiento en 269 pacientes adultos que habían tenido una respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los pacientes fueron aleatorizados y tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o con placebo durante 16 semanas de tratamiento ciego y, posteriormente, todos pasaron a tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 32 semanas adicionales. Los pacientes tenían enfermedad activa según lo definido por el Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés) y una puntuación de dolor de espalda (pregunta 2 del BASDAI) mayor o igual a 4 a pesar del tratamiento con AINE, corticosteroides o FARME.

Aproximadamente el 7% y el 21% de los pacientes utilizaron metotrexato o sulfasalazina, respectivamente, de forma concomitante desde el inicio del estudio hasta la semana 16. Se permitió a los pacientes recibir una dosis baja estable de corticosteroides orales (recibida por el 8,6%) y/o AINEs (recibida por el 81,8%) desde el inicio del estudio hasta la semana 48. El 22% de los pacientes tuvo una respuesta inadecuada a 1 o 2 inhibidores del TNF. La variable primaria fue evaluar la proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 en la semana 16.

Respuesta clínica
Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mayores mejorías en las respuestas ASAS20 y ASAS40 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 11). Las respuestas se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Tabla 11: Respuestas ASAS20 y ASAS40 en la semana 16, estudio AS-I

	Placebo (N = 136)	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)**	**Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)**
Respuesta ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Respuesta ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**

* Controlado por error de tipo I.
** p<0,0001.

La eficacia de tofacitinib se demostró en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con DMARDb y con respuesta inadecuada (RI) a TNF/pacientes que habían recibido DMARDb (sin RI) (Tabla 12).

Tabla 12: Respuestas ASAS20 y ASAS40 (%) en la semana 16, según tratamiento previo, estudio AS-I

Historial de tratamiento previo	Variables de eficacia					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)
Sin tratamiento previo con FARMEb	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
Uso de iTNF-RI o FARMEb (sin RI)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = mejoría desde el inicio del estudio ≥20% y ≥1 unidad de aumento en al menos 3 dominios en una escala de 0 a 10, y sin empeoramiento de ≥20% y ≥1 unidad en el dominio restante; ASAS40 = mejoría desde el inicio del estudio ≥40% y ≥2 unidades en al menos 3 dominios en una escala de 0 a 10 y sin ningún empeoramiento en el dominio restante; FARMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IC = intervalo de confianza; Sin IR = sin respuesta inadecuada; iTNF-RI = respuesta inadecuada al inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Las mejorías en los componentes de la respuesta ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad fueron mayores en tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo en la semana 16, como se muestra en la Tabla 13. Las mejorías se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Tabla 13: Componentes de ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en la semana 16, Estudio AS-I

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)		
	Inicio del estudio (media)	Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)	Inicio del estudio (media)	Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)
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 raquídeo total (0-10)[a,*]	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0-10)[b,*]	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Inflamación (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Puntuación BASDAI[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI[e,*]	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
PCRus[f,*] (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAS-CRP[g,*]	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)		
	Inicio del estudio (media)	**Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)**	**Inicio del estudio (media)**	**Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)**	**Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)**

* Controlado por error de tipo I.
** p<0,0001.
[a] Medido en una escala de valoración numérica de 0 = no activo o sin dolor a 10 = dolor muy activo o el más intenso.
[b] Índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante (BASFI, por sus siglas en inglés) medido en una escala de valoración numérica de 0 = fácil a 10 = imposible.
[c] La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez de la columna notificadas por el paciente en BASDAI.
[d] Puntuación total del índice de Bath de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés).
[e] Índice de Bath de movilidad de la columna en espondilitis anquilosante (BASMI, por sus siglas en inglés).
[f] Proteína C reactiva ultrasensible.
[g] Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante con proteína C reactiva (ASDAS-CRP, por sus siglas en inglés).
LSM = media de los mínimos cuadrados.

Otros resultados relacionados con la salud
Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mayores mejorías desde el inicio del estudio en la Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés) (-4,0 frente a -2,0) y en la puntuación total de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 (p<0,001). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías consistentemente mayores con respecto a los valores al inicio del estudio en el dominio del Resumen del Componente Físico (RCF) del cuestionario SF 36 versión 2 (SF-36v2) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que tofacitinib está indicado.

Dosis recomendada en Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día, y no debe excederse.

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

Consulte la Tabla 14 para obtener información sobre el cambio entre tofacitinib comprimidos recubiertos y tofacitinib comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Tabla 14: Cambio entre tofacitinib comprimidos recubiertos y tofacitinib comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cambio entre tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada[a]	El tratamiento con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez al día se puede intercambiar el día siguiente a la última dosis de cualquiera de los comprimidos.

[a] Ver Farmacología Clínica para comparar la farmacocinética de las formulaciones de liberación prolongada y comprimidos recubiertos.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 15, 16 y 17, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver Advertencias y Precauciones).

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm^3.

Tabla 15: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo	
Valor analítico (células/mm^3)	**Recomendación**
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento con tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 células/mm^3.

Tabla 16: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor analítico (células/mm^3)	**Recomendación**
RAN superior a 1000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento con tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla: 17 Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo	
Valor analítico (g/dL)	**Recomendación**
Reducción inferior o igual a 2 g/dL y superior o igual a	La dosis se debe mantener.

9,0 g/dL	
Reducción superior a 2 g/dL o inferior a 8,0 g/dL (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones

La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) de la siguiente manera:

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a un comprimido recubierto de 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando un comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg una vez al día.

Interrupción del tratamiento en la EA

Los datos disponibles sugieren que se observa una mejoría clínica en la EA dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tofacitinib. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestren mejoría clínica dentro de este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Ver advertencias y precauciones sobre el uso en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia hepática

Tabla 18: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de insuficiencia hepática	**Clasificación**	**Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis**
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de un comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido recubierto de 5 mg una vez al día (ver Farmacocinética).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Tabla 19: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 mL/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 mL/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	<30 mL/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de un comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido recubierto de 5 mg una vez al día (ver Farmacocinética). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver Farmacocinética).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib formulación de liberación prolongada en niños de 0 a menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada de tofacitinib 11 mg se deben tomar enteros para garantizar que la dosis completa se libere correctamente. No se deben triturar, partir ni masticar.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis activa (TB), infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver Advertencias y precauciones).
- Insuficiencia hepática grave (ver Posología y modo de administración).
- Embarazo y lactancia (ver Embarazo, Lactancia y Fertilidad).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:
- de 65 años y mayores;
- con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);
- con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasias malignas)

Uso en pacientes de 65 años y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio, neoplasias malignas y muerte por todas las causas con tofacitinib en pacientes de 65 años y mayores, solo se debe utilizar tofacitinib en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver más detalles a continuación en las secciones Advertencias y precauciones y Farmacodinamia).

Combinación con otros tratamientos

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización en combinación con medicamentos biológicos, tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los antagonistas de la IL-17, los antagonistas de la IL-12/IL-23, los antagonistas de las integrinas, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de tofacitinib con MTX frente a tofacitinib en monoterapia en los ensayos clínicos de AR.

El uso de tofacitinib en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en los estudios clínicos de tofacitinib.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio posautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años y mayores y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Reacciones adversas y Farmacodinamia).

En un análisis exploratorio *a posteriori* dentro de este estudio, en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib que, a los 12 meses de tratamiento, tenían un nivel de dímero D ≥2 × LSN en comparación con aquellos con un nivel de dímero D <2 × LSN; esto no se manifestó en los pacientes tratados con inhibidores del TNF. La interpretación está limitada por el bajo número de acontecimientos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio del estudio, en el mes 12 y al final del estudio). En los pacientes que no tuvieron TEV durante el estudio, la media de los niveles de dímero D se redujo 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 ≥2 × LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30% de los pacientes sin acontecimientos posteriores de TEV, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio.

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas (ver acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio) y Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos) tofacitinib solo debe usarse si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

En pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de MACE o factores de riesgo de neoplasias malignas, se debe usar tofacitinib con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos de MACE o factores de riesgo de neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno de la coagulación hereditario. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es ≥2 × LSN, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib.

Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Trombosis venosa retinal

Se ha notificado trombosis venosa retinal (TVR) en pacientes tratados con tofacitinib (ver Reacciones Adversas). Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de que experimenten síntomas sugestivos de TVR.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman tofacitinib (ver Reacciones adversas). Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver Reacciones adversas). Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

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

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver Reacciones adversas). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados (ver Farmacodinamia).

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

Tuberculosis

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

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

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

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un

paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en pacientes que reciben tofacitinib (ver Reacciones Adversas). En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1000 células/mm^3 (ver Posología y modo de administración).
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Se ha notificado al menos un caso confirmado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con AR que recibieron tofacitinib en la fase posterior a la comercialización. La LMP puede resultar mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran.

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)c

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman tofacitinib.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones Reacciones adversas y Farmacodinamia). En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver Farmacodinamia).

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a las neoplasias malignas.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con AR de 50 años y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, especialmente cáncer de piel no melanoma (CPNM), cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Reacciones adversas y Farmacodinamia).

También se han observado CPNM, cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

Se observaron otras neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización, incluidos, entre otros, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático.

En pacientes mayores de 65 años, pacientes que sean fumadores actualmente o que lo hayan sido durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., neoplasias malignas actuales o

antecedentes de neoplasias malignas distintas de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver Farmacodinamia).

Se recomienda el análisis periódico de la piel en todos los pacientes, particularmente en aquellos que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel (ver la Tabla 20 en Reacciones adversas).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con tofacitinib.
Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes que tomen corticosteroides, independientemente de la indicación y la dosis.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver Reacciones adversas, Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib 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 tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con tofacitinib.

Parámetros analíticos

Linfocitos
El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm^3 se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado

inferior a 750 células/mm^3. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección Posología y modo de administración).

Neutrófilos
El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm^3) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1000 células/mm^3. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN (ver Posología y modo de administración).

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

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

Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes

Ha habido informes de hipoglucemia tras el inicio de tofacitinib en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que se produzca hipoglucemia.

Vacunas

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

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

La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.

Obstrucción gastrointestinal con una formulación de liberación prolongada indeformable

Se debe tener precaución cuando se administre tofacitinib comprimidos recubiertos de liberación prolongada a pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico). Ha habido informes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas en asociación con la ingestión de otros medicamentos que utilizan una formulación de liberación prolongada indeformable.

Contenido de excipientes

Tofacitinib comprimidos recubiertos de liberación prolongada contiene sorbitol. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

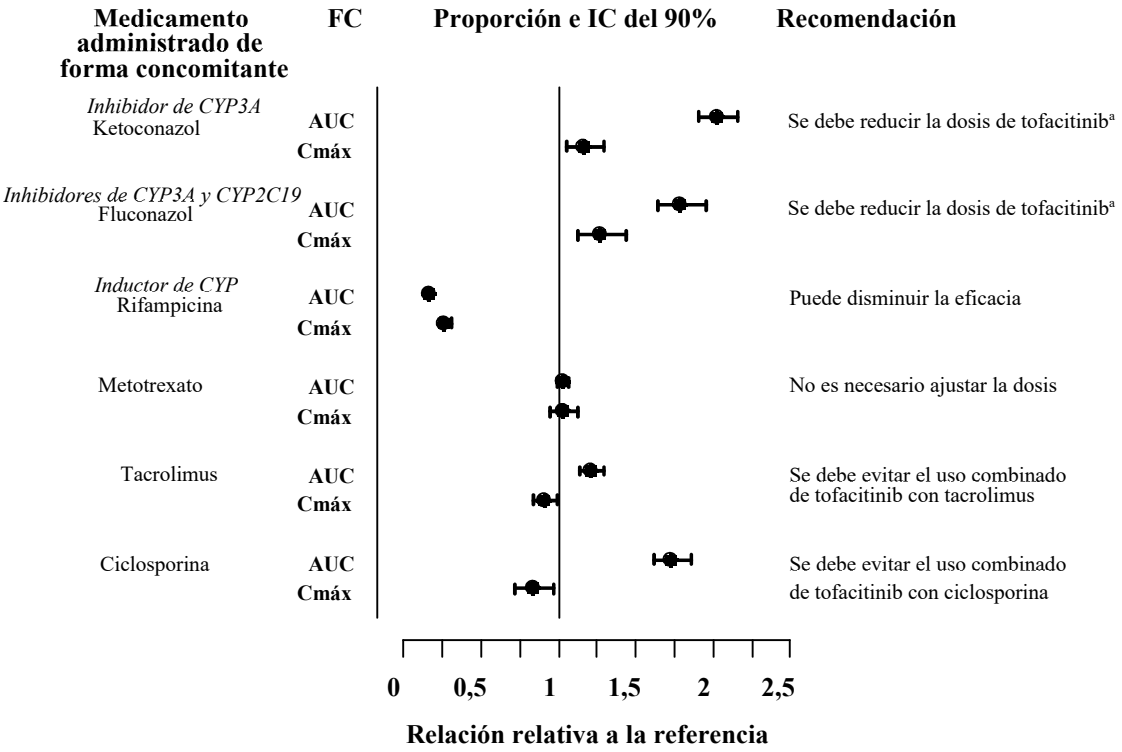
Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib

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

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

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

Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la FC de tofacitinib



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

[a] La dosis de tofacitinib debe reducirse a 5 mg (como comprimido recubierto) una vez al día en pacientes que reciben 11 mg (como comprimido recubierto de liberación prolongada) una vez al día (ver Posología y modo de administración).

Influencia potencial de tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

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

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas en lactancia (ver Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

Fertilidad

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

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

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía (1,7%), herpes zóster (0,6%), infección del tracto urinario (0,4%), celulitis (0,4%), diverticulitis (0,3%) y apendicitis (0,2%). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, infecciones por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los tres primeros meses de los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo o MTX fueron cefalea (3,9%), infecciones del tracto respiratorio superior (3,8%), infecciones virales del tracto respiratorio superior (3,3%), diarrea (2,9%), náuseas (2,7%) e hipertensión (2,2%).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los pacientes en tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento durante los primeros 3 meses en los estudios clínicos controlados fueron herpes zóster (0,19%) y neumonía (0,15%).

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con APs activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR tratados con tofacitinib.

Espondilitis anquilosante

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EA activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR tratados con tofacitinib.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs, y EA, y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10.000

a <1/1000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 20: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100**	**Raras ≥1/10.000 a <1/1000**	**Muy raras <1/10.000**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simple Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Bacteriemia Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Fascitis necrosante Encefalitis Bacteriemia estafilocócica Infección compleja por *Mycobacterium avium* Infección micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de pulmón Cáncer de piel no melanoma	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Anemia	Leucopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100**	**Raras ≥1/10.000 a <1/1000**	**Muy raras <1/10.000**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Gamma-glutamil-transferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Acné	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinfosfo-quinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

**Tromboembolismo venoso incluye EP, TVP y trombosis venosa retinal

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoide
En un estudio de seguridad posautorización de gran tamaño (n=4362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o mayores y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF (ver Farmacodinamia). La mayoría de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) para la EP fue de 2,93 (0,79-10,83) y 8,26 (2,49; 27,43) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver Farmacodinamia). En los pacientes tratados con tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría (97%) tenía factores de riesgo de TEV.

Espondilitis anquilosante
En los ensayos clínicos controlados aleatorizados en fase 2 y fase 3 combinados, no hubo acontecimientos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) a quienes se les administró tofacitinib durante un máximo de 48 semanas.

Infecciones generales

Artritis reumatoide
En los estudios clínicos controlados de fase 3, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib en monoterapia 5 mg dos veces al día (un total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (un total de 642 pacientes), fue del 16,2% (100 pacientes) y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (un total de 122 pacientes). En los estudios clínicos controlados de fase 3 con tratamiento de base con DMARDs, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib más DMARD, a la dosis de 5 mg dos veces al día (un total de 973 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (un total de 969 pacientes) fue del 21,3% (207 pacientes) y 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo con DMARD (un total de 559 pacientes).

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

La tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con DMARD (3117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante
En los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6% y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1%.

Infecciones graves

Artritis reumatoide

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

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

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

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N = 4362) aleatorizado, en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento dependiente de la dosis de infecciones graves con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Advertencias y Precauciones).

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de infecciones graves para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) y 2,44 (2,02; 2,92) pacientes. con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) para infecciones graves fue de 1,17 (0,92; 1,50) y 1,48 (1,17; 1,87) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante
En los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) dando lugar a un índice de 0,43 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año.

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada
De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver Farmacodinamia), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años y mayores, incluidos 85 pacientes de 75 años y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib de 65 años y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N=4362) aleatorizado, en pacientes con AR de 50 años y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores para tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF y tofacitinib 5 mg dos veces al día (ver Advertencias y Precauciones). Las tasas de incidencia (IC del 95%) para infecciones graves en pacientes ≥65 años fueron 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) y 3,73 (2,81; 4,85) pacientes con eventos por 100 pacientes-año para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR) para infecciones graves en pacientes ≥65 años fue de 1,08 (0,74; 1,58) y 1,55 (1,10; 2,19) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves en un estudio de seguridad observacional posautorización
Los datos de un estudio de seguridad observacional posautorización que evaluó tofacitinib en pacientes con AR procedentes de un registro (US Corrona) mostraron una tasa de incidencia numéricamente más alta de infecciones graves con el comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día que con el comprimido recubierto de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas brutas de incidencia (IC del 95%) (es decir, sin

ajustar por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses después del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año en los grupos de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y comprimidos recubiertos de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgo (Hazard Ratio) no ajustado fue 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 11 mg de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg recubierta dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con acontecimientos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y un tiempo de seguimiento limitado.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más DMARD biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1000 células/mm^3 o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver Advertencias y precauciones).

En un amplio estudio de seguridad postautorización aleatorizado (N = 4362) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) para herpes zóster para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) y 1,18 (0,90; 1,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Pruebas analíticas

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm^3 se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver Advertencias y precauciones).

Neutrófilos
En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1000 células/mm^3 en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm^3 en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

Plaquetas
Los pacientes en los estudios clínicos controlados de Fase 3 (AR, APs) debían tener un recuento de plaquetas ≥100.000 células/mm^3 para ser elegibles para la inscripción, por lo tanto, no hay información disponible para pacientes con un recuento de plaquetas <100.000 células/ mm^3 antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib.

Análisis de enzimas hepáticas

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

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

En el estudio de monoterapia de fase 3 de AR (0-24 meses) (estudio VI, ver Farmacodinamia), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.
En la parte controlada de los estudios de fase 3 de AR con tratamiento de base con DMARDs (0-3 meses) (estudio II-V, ver Farmacodinamia), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

En un estudio de gran tamaño de seguridad posautorización aleatorizado (N = 4362) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron elevaciones de ALT mayores o iguales a 3x LSN en 6,01%, 6,54% y el 3,77% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST mayores o iguales a 3 veces el LSN en el 3,21%, 4,57% y 2,38% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

Lípidos
El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez 1 mes después del comienzo del tratamiento con tofacitinib en los ensayos clínicos doble ciego y controlados de AR. Se observaron aumentos en dicho momento y se mantuvieron estables después.

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

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

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

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

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

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

En un estudio gran tamaño de seguridad posterior a la autorización aleatorizado (N = 4362) en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los cambios en los parámetros de lípidos desde el inicio hasta los 24 meses se resumen a continuación:

• El colesterol LDL promedio aumentó en un 13,80%, 17,04% y 5,50% en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidor de TNF, respectivamente, en el mes 12. En el mes 24, el aumento fue del 12,71%, 18,14% y 3,64%, respectivamente,
• El colesterol HDL promedio aumentó en un 11,71%, 13,63% y 2,82% en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidor de TNF, respectivamente, en el mes 12. En el mes 24, el aumento fue del 11,58%, 13,54% y 1,42%, respectivamente.

Infarto de miocardio

Artritis reumatoide
En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado de gran tamaño (N=4362) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95%) de infarto de miocardio no mortal para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) y 0,16 (0,07; 0,31) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificaron pocos infartos de miocardio mortales con tasas similares en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Advertencias y precauciones y Farmacodinamia). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1500 pacientes durante 3 años.

Neoplasias malignas excepto CPNM

Artritis reumatoide
En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado gran escala (N=4362) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95%) de cáncer de pulmón para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) y 0,13 (0,05; 0,26) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente. El estudio requirió un seguimiento de al menos 1500 pacientes durante 3 años.

Las tasas de incidencia (IC del 95%) del linfoma para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) y 0,02 (0,00; 0,10) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente (ver las secciones Advertencias y precauciones y Farmacodinamia).

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

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

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT, Tel.: 1722

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.
Este medicamento es libre de gluten.
Este medicamento no contiene lactosa.

PRESENTACIONES
XELJANZ XR se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Dr. Luis Bonavita 1266 Of. 504 – WTC Torre IV - Montevideo - DT: QF Paula Arcia.

Para más información respecto al producto comunicarse al teléfono 0004 1359 85782

Medicamento con vigilancia adicional

Fecha última revisión:
LPD: 19/Ago/2024