

**XELJANZ**  
**TOFACITINIB 5 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de XELJANZ contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5 mg
Celulosa microcristalina	122,615 mg
Lactosa monohidrato	61,307 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Opadry II blanco	6,0 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

XELJANZ es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).  
Código ATC: L04AA29.

**INDICACIONES**

**Artritis Reumatoidea (AR)**

Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis Reumatoidea (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 (FARME) (ver Características Farmacológicas). 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 (FARME) (ver Características Farmacológicas).

**Colitis Ulcerosa (CU)**

Tofacitinib está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (ver Características Farmacológicas).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

**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.

**Efectos Farmacodinámicos**

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 polisacáridica, 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 polisacáridica 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 vacuna de virus de herpes vivo y atenuado 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).

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *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 de edad 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 en 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	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve <sup>a</sup>	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA

Tratamiento de base	Ninguno <sup>b</sup>	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno <sup>b</sup>	3 grupos paralelos: • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	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 coprimarias de eficacia <sup>c</sup>	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 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

<sup>a.</sup> ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

<sup>b.</sup> Se permitieron antipalúdicos.

<sup>c.</sup> Las variables coprimarias de eficacia fueron las 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, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME 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 Reumatoidea, 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 con MTX u otros FARME.

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

<b>ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME</b>					
<b>Variable</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241</b>		<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243</b>
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
<b>ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME</b>					
<b>Variable</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Placebo + FARME N = 158</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312</b>		<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315</b>
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
<b>ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX</b>					
<b>Variable</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Placebo N = 105</b>	<b>Tofacitinib dos veces al día + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg c2s + MTX N = 199</b>
ACR20			<b>5 mg N = 198</b>	<b>10 mg N = 197</b>	
	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
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
<b>ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX</b>					
<b>Variable</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Placebo + MTX N = 156</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 316</b>		<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 309</b>
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
<b>ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF</b>				
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
<b>ORAL Start: MTX-naïve</b>				
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***
<b>ORAL Strategy: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX</b>				
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	%
<b>ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF</b>			
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
<b>ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME</b>			
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
<b>ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX</b>			
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 con MTX, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS inferior o igual a 0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 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 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**

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

	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N = 168 Media (DE) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX <sup>b</sup> (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) <sup>a</sup>	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX <sup>b</sup> (IC)
mTSS <sup>c</sup>					
Valor inicial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

<sup>a</sup> DE = Desviación estándar

<sup>b</sup> La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

<sup>c</sup> Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales

<sup>d</sup> La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = 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
<b>ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX</b>			
<b>N=96</b>	<b>N=185</b>	<b>N=183</b>	<b>N=188</b>
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF</b>			
<b>N=118</b>	<b>N=117</b>	<b>N=125</b>	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
<b>Placebo + FARME(s)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)</b>	
<b>ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME</b>			
<b>N=147</b>	<b>N=292</b>	<b>N=292</b>	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 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 afirmaciones, 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 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 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 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

#### Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) fue un estudio postautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado y de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis Reumatoidea de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV 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 by pass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares). Los pacientes debían recibir una dosis estable de metotrexato al ingresar al estudio; se permitió el ajuste de la dosis durante el estudio.

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 era 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 primarias fueron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicadas; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración estuvieron enmascaradas. Se trata de un estudio que se basó en el seguimiento del número de acontecimientos que requirió al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras 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 fue suspendido y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día. Para los pacientes en el grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día, los datos recopilados antes y después del cambio de dosis se analizaron en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado.

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

Los resultados finales se proporcionan a continuación para MACE, infarto de miocardio, neoplasias malignas excluyendo CPNM, cáncer de pulmón y linfoma para cada grupo de tratamiento aleatorizado. Se proporcionan los resultados del análisis de seguridad provisional (2019) para TEV, infecciones graves y mortalidad.

#### MACE (incluido infarto de miocardio)

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

**Tabla 6: Tasa de incidencia y cociente de riesgo (Hazard Ratio) de MACE e infarto de miocardio**

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>a</sup>	Ambas dosis de tofacitinib <sup>b</sup>	Inhibidor del TNF (iTNF)
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>IM mortal<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>IM no mortal<sup>c</sup></b>				
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)	

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

<sup>c</sup> Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o en los 60 días siguientes a su interrupción.

Abreviaturas: MACE = acontecimientos cardiovasculares adversos mayores, IM = infarto de miocardio, 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 las secciones Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

#### Enfermedades malignas

En pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF, se observó un aumento de los tumores malignos, excluido el CPNM, especialmente cáncer de pulmón y linfoma.

**Tabla 7: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de neoplasias malignas, excluido el CPNM<sup>a</sup>**

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>b</sup>	Ambas dosis de tofacitinib <sup>c</sup>	Inhibidor del TNF (iTNF)
<b>Neoplasias malignas excepto CPNM</b>				
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)	
<b>Cáncer de pulmón</b>				
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)	
<b>Linfoma</b>				
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)	
--------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--

<sup>a</sup> Basado en acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento hasta el final del estudio.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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 tumores malignos, excluido el CPNM, mediante un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad  $\geq$  65 años y tabaquismo actual o anterior (ver las secciones Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Reacciones Adversas). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de EP tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) y 0,18 (0,07-0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR para TVP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

#### Mortalidad

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó un aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la última dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) fueron 0,89 (0,59-1,29) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,57 (0,34-0,89) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,27 (0,12-0,51) para los inhibidores del TNF; con un HR (IC del 95%) de 3,28 (1,55-6,95) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 2,11 (0,96-4,67) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas.

Para la mortalidad cardiovascular dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 0,45 (0,24-0,75) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,24 (0,10-0,47) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,21 (0,08-0,43) para los inhibidores del TNF; con un cociente de tasas de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 1,14 (0,36-3,70) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Para las infecciones mortales dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año (IC del 95%) fueron 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) y 0,06 (0,01-0,22) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores de TNF, respectivamente; con un IRR (IC del 95%) de 3,70 (0,71-36,5) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 3,00 (0,54-30,4) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

#### Infecciones graves

En un análisis intermedio, para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) y 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. El riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes en el estudio A3921133.

### 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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  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  $> 1$  FARMEsc o 1 FARMEsc y un FARME 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 FARMEsc 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 recibiendo 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  $> 1$  FARME biológico. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 FARMEsc 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 8.

**Tabla 8. 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 FARME sintéticos convencionales <sup>a</sup> (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
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% <sup>d,*</sup>	52% <sup>*</sup>	24%	50% <sup>d,***</sup>
Mes 6	NA	59%	64%	NA	60%
Mes 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Mes 3	10%	28% <sup>e,**</sup>	33% <sup>***</sup>	15%	30% <sup>e,*</sup>
Mes 6	NA	38%	42%	NA	38%
Mes 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Mes 3	5%	17% <sup>e,*</sup>	19% <sup>*</sup>	10%	17%
Mes 6	NA	18%	30%	NA	21%

Mes 12	NA	23%	29%	-	-
$\Delta$ LEI <sup>f</sup>					
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	-	-
$\Delta$ DSS <sup>f</sup>					
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 <sup>g</sup>					
Mes 3	15%	43% <sup>d,***</sup>	39% <sup>**</sup>	14%	21%
Mes 6	NA	46%	55%	NA	34%
Mes 12	NA	56%	56%	-	-

\* p nominal  $\leq 0,05$ ; \*\* 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;  $\Delta$ LEI = cambio respecto a los valores iniciales del índice entesítico de Leeds;  $\Delta$ DSS = cambio respecto a los valores iniciales de la puntuación de la gravedad de la dactilitis; ACR20/50/70 = mejora  $\geq 20, 50, 70\%$ , de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology*; FARMEsc = 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  $\geq 75\%$  en el PASI.

<sup>a</sup> Respuesta inadecuada a al menos 1 FARMEsc debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

<sup>b</sup> Respuesta inadecuada a al menos 1 iTNF debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

<sup>c</sup> OPAL BEYOND tuvo una duración de 6 meses.

<sup>d</sup> Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor  $p \leq 0,05$  por el análisis descendente preespecificado.

<sup>e</sup> Alcanzó la significación estadística dentro de las respuestas ACR (ACR50 y ACR70) a un valor  $p \leq 0,05$  por el análisis descendente preespecificado.

<sup>f</sup> Para pacientes con una puntuación al inicio del tratamiento  $> 0$ .

<sup>g</sup> Para pacientes con un ASC al inicio del tratamiento  $\geq 3\%$  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 (mTSS) por van der Heijde y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el inicio del estudio mayor de 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 mTSS desde el inicio del estudio menor o igual a 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 ( $p \leq 0,05$ ) desde el inicio del estudio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (ver Tabla 9).

**Tabla 9. Cambio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de APs OPAL BROADEN y OPAL BEYOND**

Grupo de tratamiento	Cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio del estudio en el HAQ-DI				
	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales <sup>a</sup> (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	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 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
Mes 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Mes 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

\* p nominal  $\leq 0,05$ ; \*\*\* p nominal  $< 0,0001$  para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

Abreviaturas: FARME = 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.

<sup>a</sup> Respuesta inadecuada a al menos 1 FARME sintético convencional (FARMEsc) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

<sup>b</sup> Respuesta inadecuada a al menos 1 inhibidor del TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

<sup>c</sup> Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor  $p \leq 0,05$  por el análisis descendente preespecificado.

La tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como una disminución desde el inicio del estudio  $\geq 0,35$ ) 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  $\leq 0,05$ ). 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  $\leq 0,05$ ).

### Colitis ulcerosa

La seguridad y la eficacia de tofacitinib comprimidos recubiertos para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave (puntuación de 6 a 12 en el índice de Mayo con una subpuntuación endoscópica  $\geq 2$  y una subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$ ) se evaluaron en 3 estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo: 2 estudios de inducción idénticos (OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2) seguidos de 1 estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain). En los pacientes incluidos había fracasado al menos 1 tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides, inmunomoduladores y/o un inhibidor del TNF. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales y corticosteroides (una dosis diaria de prednisona hasta 25 mg o equivalente) con la reducción gradual de los corticosteroides hasta la interrupción estipulada en las 15 semanas posteriores a la inclusión en el estudio de mantenimiento. Tofacitinib se administró en monoterapia (es decir, sin el uso concomitante de medicamentos biológicos e inmunosupresores) para el tratamiento de la CU.

La Tabla 10 proporciona información adicional sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

**Tabla 10. Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con CU**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (1:1:1)</b>
Número de pacientes incluidos	598	541	593
Duración del estudio	8 semanas	8 semanas	52 semanas
Variable principal	Remisión	Remisión	Remisión
Variables secundarias clave	Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa	Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa	Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa  Remisión sostenida sin corticosteroides en pacientes en remisión al inicio del estudio
Fracaso previo con iTNF	51,3%	52,1%	44,7%
Fracaso previo con corticosteroides	74,9%	71,3%	75,0%
Fracaso previo con inmunosupresores	74,1%	69,5%	69,6%
Uso de corticosteroides al inicio del estudio	45,5%	46,8%	50,3%

Abreviaturas: iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU = colitis ulcerosa.

Adicionalmente, se evaluaron la seguridad y eficacia de tofacitinib en un estudio de extensión abierto a largo plazo (OCTAVE Open). Los pacientes que completaron los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2) pero no alcanzaron una respuesta clínica, o los pacientes que completaron o se retiraron prematuramente debido al fracaso del tratamiento del estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) fueron elegibles para OCTAVE Open. Los pacientes de OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2, que no alcanzaron la respuesta clínica después de 8 semanas en OCTAVE Open, abandonaron OCTAVE Open. La reducción gradual de corticosteroides también fue necesaria al ingresar en OCTAVE Open.

*Datos de eficacia de la inducción (OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2)*

La variable principal de OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2 fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y la variable secundaria clave fue la proporción de pacientes con mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación total  $\leq 2$  en el índice de Mayo sin subpuntuación individual  $> 1$ ) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0. La mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8 en comparación con el placebo en ambos estudios, como se muestra en la Tabla 11.

Los resultados de eficacia basados en las lecturas endoscópicas locales en los centros del estudio estuvieron en consonancia con los resultados basados en las lecturas endoscópicas centralizadas.

**Tabla 11. Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 8 (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2)**

Variable	Estudio OCTAVE Induction 1			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisión <sup>a</sup>	8,2%	18,5% <sup>‡</sup>	11,5%	24,8% <sup>‡</sup>
Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa <sup>b</sup>	15,6%	31,3% <sup>‡</sup>	23,0%	42,4% <sup>*</sup>
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa <sup>c</sup>	1,6%	6,7% <sup>‡</sup>	2,5%	10,9% <sup>‡</sup>
Respuesta clínica <sup>d</sup>	32,8%	59,9% <sup>*</sup>	34,4%	60,7% <sup>*</sup>
Variable	Estudio OCTAVE Induction 2			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisión <sup>a</sup>	3,6%	16,6% <sup>‡</sup>	5,4%	20,7% <sup>‡</sup>
Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa <sup>b</sup>	11,6%	28,4% <sup>‡</sup>	15,2%	36,4% <sup>*</sup>
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa <sup>c</sup>	1,8%	7,0% <sup>‡</sup>	0,0%	9,1% <sup>‡</sup>
Respuesta clínica <sup>d</sup>	28,6%	55,0% <sup>*</sup>	29,5%	58,0% <sup>*</sup>

\* p < 0,0001; † p < 0,001; ‡ p < 0,05.

N = número de pacientes en el conjunto de los análisis.

- a. Variable principal: La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.
- b. Variable secundaria clave: La mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).
- c. La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice Mayo de 0.
- d. La respuesta clínica se definió como una disminución de la puntuación en el índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30%, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con un inhibidor del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 en comparación con placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue consistente en los dos grupos (Tabla 12).

**Tabla 12: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principal y secundarias clave en la semana 8 clasificados según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2, lectura endoscópica centralizada)**

<b>Estudio OCTAVE Induction 1</b>		
<b>Variable</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 476</b>
<b>Remisión<sup>a</sup></b>		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa<sup>c</sup></b>		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
<b>Estudio OCTAVE Induction 2</b>		
<b>Variable</b>	<b>Placebo N = 112</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 429</b>
<b>Remisión<sup>a</sup></b>		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Sin fracaso previo inhibidor del TNF <sup>b</sup>	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa<sup>c</sup></b>		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = factor de necrosis tumoral; N = número de pacientes en el conjunto de los análisis.

- a. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación  $\leq 2$  en el índice de Mayo sin subpuntuación individual  $> 1$ ) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.
- b. Incluidos los pacientes que no habían recibido inhibidores del TNF previamente.
- c. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

Ya en la semana 2, la visita programada más temprana del estudio, y en cada visita posterior, se observaron diferencias significativas entre tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo en los cambios respecto al inicio del estudio en los sangrados rectales y la frecuencia de las deposiciones, y la puntuación parcial del índice de Mayo.

#### Mantenimiento (OCTAVE Sustain)

Los pacientes que completaron 8 semanas en los estudios de inducción y alcanzaron la respuesta clínica se volvieron a aleatorizar a OCTAVE Sustain; 179 de 593 (30,2%) pacientes estaban en remisión al inicio del estudio OCTAVE Sustain. La variable principal en OCTAVE Sustain fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Las variables secundarias clave fueron la proporción de pacientes con mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52, y la proporción de pacientes en remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio OCTAVE Sustain.

Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día lograron las siguientes variables en la semana 52 en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, y remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, como se muestra en la Tabla 13.

**Tabla 13. Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 52 (OCTAVE Sustain)**

Variable	Lectura endoscópica centralizada			Lectura endoscópica local		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 197
Remisión <sup>a</sup>	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Mejoría en la aparición endoscópica de la mucosa <sup>b</sup>	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa <sup>c</sup>	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Mantenimiento de la respuesta clínica <sup>d</sup>	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisión clínica sostenida <sup>a,f</sup>	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio <sup>e,f</sup>	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisión sin corticosteroides entre los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio <sup>a,g</sup>	10,9%	27,7% <sup>†</sup>	27,6% <sup>†</sup>	13,9%	32,7% <sup>†</sup>	31,0% <sup>†</sup>

\* p < 0,0001; \*\*p < 0,001; †p < 0,05 para tofacitinib frente a placebo.

N = número de pacientes en el conjunto de los análisis.

- La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.
- La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).
- La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0.
- El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución respecto al estudio de inducción (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) de la puntuación del índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30%, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica al inicio del estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain.
- La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.
- N = 59 para placebo, N = 65 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 55 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.
- N = 101 para placebo, N = 101 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 87 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 de OCTAVE Sustain en comparación con placebo: remisión, mejoría en la aparición endoscópica de la mucosa o remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio (Tabla 14). Esta diferencia del tratamiento respecto al placebo fue similar entre tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso previo del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento

observada respecto al placebo fue numéricamente mayor para tofacitinib 10 mg dos veces al día que para tofacitinib 5 mg dos veces al día en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en todas las variables principal y secundarias clave.

**Tabla 14. Proporción de pacientes que alcanzaron las variables de eficacia principal y secundarias clave en la semana 52 según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (OCTAVE Sustain, lectura endoscópica centralizada)**

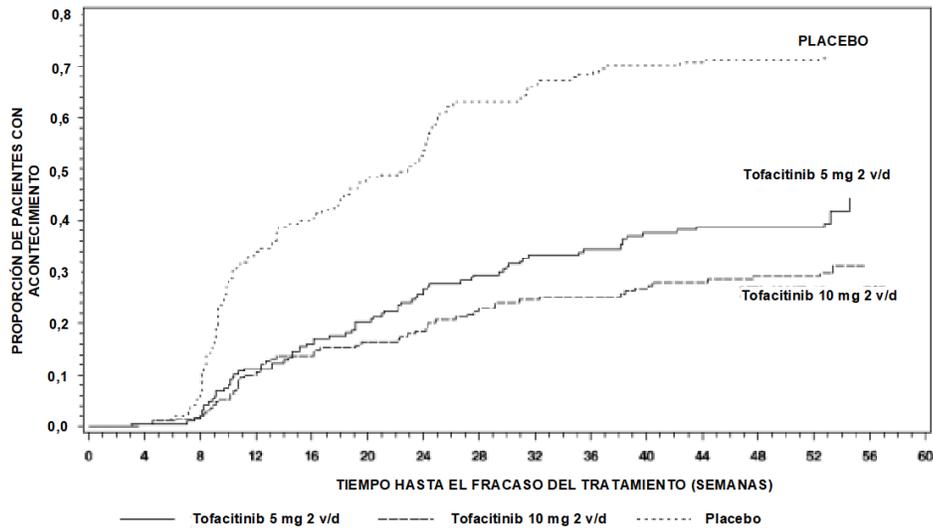
Variable	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 197
<b>Remisión<sup>a</sup></b>			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa<sup>c</sup></b>			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
<b>Remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio<sup>d</sup></b>			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF <sup>b</sup>	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = factor de necrosis tumoral; N = número de pacientes en el conjunto de los análisis.

- a. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación  $\leq 2$  en el índice de Mayo sin una subpuntuación individual  $> 1$ ) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.
- b. Incluidos los pacientes que no habían recibido inhibidores del TNF previamente.
- c. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).
- d. La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.

La proporción de pacientes en ambos grupos de tofacitinib en los que el tratamiento fracasó fue menor en comparación con el placebo en cada punto temporal ya desde la semana 8, primer punto temporal en que se evaluó el fracaso del tratamiento, como se muestra en la Figura 1.

**Figura 1. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el estudio de mantenimiento OCTAVE sustain (Curvas de Kaplan-Meier)**



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

$p < 0,0001$  para tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a placebo.

2 v/d = dos veces al día.

El fracaso del tratamiento se definió como un aumento en la puntuación del índice de Mayo  $\geq 3$  puntos respecto a los valores iniciales del estudio de mantenimiento, junto a un aumento en la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  punto y un aumento de la subpuntuación endoscópica  $\geq 1$  punto, dando lugar a una subpuntuación absoluta endoscópica  $\geq 2$  después de un tratamiento mínimo de 8 semanas durante el estudio.

#### Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en las puntuaciones del resumen del componente físico (RCF) y del resumen del componente mental (RCM), y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). En el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones RCF y RCM, y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en las semanas 24 y 52.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en la semana 8 en las puntuaciones totales y en las puntuaciones de los 4 dominios del cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). En el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones totales y las puntuaciones de los 4 dominios del IBDQ en las semanas 24 y 52.

También se observaron mejoras en el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D) y en varios puntos del cuestionario de Productividad laboral y Deterioro de la Actividad: colitis ulcerosa (WPAI-UC) en los estudios de inducción y mantenimiento en comparación con placebo.

#### Estudio de extensión abierto (OCTAVE Open)

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2) después de 8 semanas tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día pudieron ingresar en un estudio de extensión abierto (OCTAVE Open). Después de 8 semanas adicionales tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en el estudio OCTAVE Open, el 53% (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14% (42/293) de los pacientes alcanzó la remisión.

A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2) con tofacitinib 10 mg dos veces al día pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir

su dosis a tofacitinib 5 mg dos veces al día o después de la interrupción del tratamiento en OCTAVE Sustain (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a tofacitinib 10 mg dos veces al día en OCTAVE Open. Después de 8 semanas con tofacitinib 10 mg dos veces al día en OCTAVE Open, la remisión se alcanzó en el 35% (20/58) de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día en OCTAVE Sustain y en el 40% (40/99) de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento en OCTAVE Sustain. En el mes 12 de OCTAVE Open, el 52% (25/48) y el 45% (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.

Además, en el mes 12 del estudio OCTAVE Open, el 74% (48/65) de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del estudio OCTAVE Sustain tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día siguieron en remisión mientras recibían tofacitinib 5 mg dos veces al día.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tofacitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil y en colitis ulcerosa (ver Posología y Modo de Administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

El perfil FC de tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de ~3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24-48 horas con una acumulación insignificante tras la administración dos veces al día.

#### Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La coadministración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el ABC mientras que la  $C_{max}$  se redujo en un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

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  $\alpha$ -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 (ABC) 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 de edad tienen un aumento del ABC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un ABC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el ABC 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 ( $C_{max}$ ) y concentraciones

mínimas más bajas ( $C_{min}$ ) 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 ABC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con APs activa o CU de moderada a grave 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 ABC 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 ABC 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 ABC 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 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.

#### **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

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 y 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 (ABC 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 espermatozoide 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.

## **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.

### **Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica**

La dosis recomendada es de 5 mg comprimidos recubiertos administrados dos veces al día, y no debe excederse.

#### Ajuste de dosis

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre con MTX

### **Colitis Ulcerosa**

#### Tratamiento de inducción

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas.

En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. La terapia de inducción con tofacitinib se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

#### Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 5 mg dos veces al día.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya otro tratamiento alternativo adecuado disponible (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

Para los pacientes con colitis ulcerosa que no tienen riesgo aumentado de TEV (ver *Advertencias y Precauciones*), se puede considerar tofacitinib 10 mg dos veces al día si el paciente experimenta una disminución de la respuesta con tofacitinib de 5 mg dos veces al día y no respondió a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con un bloqueador del TNF. Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento, debe usarse durante el menor tiempo posible.

Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual.

#### Reinicio de tratamiento en CU

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día (ver *Características Farmacológicas*).

### **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<sup>3</sup>.

**Tabla 15. Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) bajo (ver Advertencias y Precauciones)**

Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	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 se debe reducir o interrumpir.  En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.  En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.  Cuando el 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 1.000 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 16: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones)**

Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir.  Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.  Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.  Cuando el RAN sea superior a 1.000, 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 (ver Advertencias y Precauciones)**

Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener.
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) (ver Interacciones medicamentosas) de la siguiente manera:

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día.

#### 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 sección Advertencias y precauciones para uso en pacientes mayores de 65 años.

##### *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 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día (ver Características Farmacológicas).
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	Clearance de 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 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. - Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver Características Farmacológicas).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib 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 pacientes que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de tofacitinib y tomarlos con agua.

#### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de XELJANZ (tofacitinib) está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún otro componente de XELJANZ (tofacitinib).
- Tuberculosis activa, 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 *Fertilidad, Embarazo y Lactancia*).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Uso en pacientes mayores de 65 años

Teniendo en cuenta el aumento del riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio y neoplasias malignas con tofacitinib en pacientes mayores de 65 años, 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 Propiedades Farmacodinámicas).

### 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 y 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 eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con tofacitinib. En un estudio postautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más 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 las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas).

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  $\geq 2 \times$  LSN en comparación con aquellos con un nivel de dímero D  $< 2 \times$  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 redujeron significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D  $\geq 2 \times$  LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30% de los pacientes sin acontecimientos posteriores de TEV, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en colitis ulcerosa no se recomienda en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver *Posología y Modo de Administración*).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (dentro de los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno de la coagulación hereditario, tumores malignos. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como edad, obesidad (IMC  $\geq 30$ ), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para evaluar los cambios en el riesgo de TEV.

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

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

### **Infecciones graves**

Se han informado infecciones graves, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes que recibieron tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver Reacciones Adversas). Los pacientes con artritis reumatoidea 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 del tratamiento antes de comenzarlo en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente
- antecedentes de una infección seria u oportunista
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ (tofacitinib). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

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 únicamente se debe usar si no hay tratamientos alternativos adecuados disponibles.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Se recomiendan criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia (ver *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 observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos con tofacitinib.

En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> (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 (FARME) 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.

### **Eventos adversos cardiovasculares mayores (incluyendo infarto de miocardio)**

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

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad 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 Propiedades Farmacodinámicas). En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

### **Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos**

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a los tumores malignos.

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

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

Se observaron otros tumores malignos 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 lo hayan sido en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., tumores malignos actuales o antecedentes de tumores malignos distintos de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

### **Cáncer de piel no melanoma**

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver 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. Al

conocerse 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 informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con tofacitinib realizados en pacientes, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. 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.

### **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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>. 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 Posología y Modo de Administración.

#### **Neutrófilos**

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. 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.

### **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 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.

### **Contenido de excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido es decir, esencialmente “exento de sodio”.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

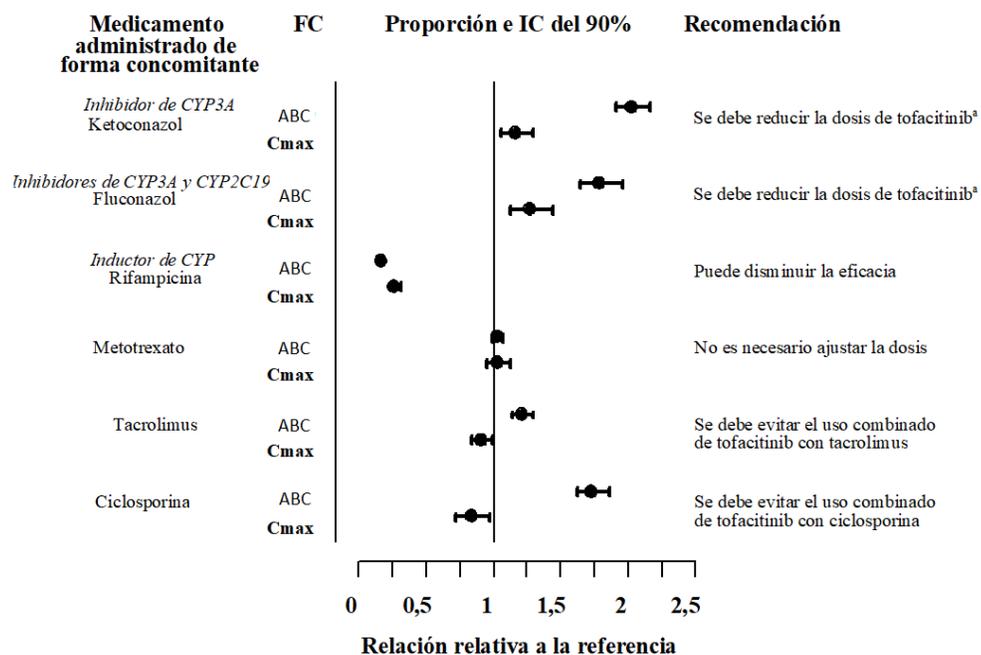
#### Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib

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 ABC de tofacitinib, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el ABC 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 2). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la  $C_{max}$  de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la  $C_{max}$  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 2).

**Figura 2. Efecto de otros medicamentos sobre la FC de tofacitinib**



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

<sup>a</sup> La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día. La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces 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 ABC y la C<sub>max</sub> 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.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **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 Datos Preclínicos de Seguridad).

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 lactantes (ver Datos Preclínicos de Seguridad). 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 Datos Preclínicos de Seguridad).

### **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 (ver sección Reacciones Adversas). 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, 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.

#### Colitis ulcerosa

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que estaban tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgia.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en los grupos de tratamiento con tofacitinib y placebo, las categorías más frecuentes de reacciones adversas graves fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la CU.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con CU tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de AR.

### Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), 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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	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 simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	
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	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* 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**			

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 Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamil-transferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación articular Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa 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 y TVP

## **Descripción de las reacciones Adversas Seleccionadas**

### **Tromboembolismo venoso**

#### **Artritis Reumatoidea**

En un estudio postautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó TEV con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. En un análisis intermedio de seguridad, las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver Características Farmacológicas).

En un análisis de subgrupos en pacientes con factores de riesgo de TEV en el análisis intermedio del estudio mencionado anteriormente, el riesgo de EP aumentó aún más. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP fue de 9,14 (2,11-39,56) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 5 mg dos veces al día.

#### **Colitis ulcerosa (CU)**

En el ensayo de extensión en curso en CU, se han observado casos de EP y TVP en pacientes que toman tofacitinib 10 mg dos veces al día y con factores de riesgo de TEV subyacentes.

### **Infecciones generales**

#### **Artritis Reumatoidea**

En los estudios clínicos controlados en 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 FARME, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib más FARME, 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 FARME (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 4.867 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 (1.750 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 FARME (3.117 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.

#### **Colitis ulcerosa**

En los estudios aleatorizados de inducción en fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1% (198 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con el 15,2% (43 pacientes) en el grupo placebo. En el estudio aleatorizado de mantenimiento en fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% (71 pacientes) en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 39,8% (78 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2% (48 pacientes) en el grupo placebo.

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la infección notificada con más frecuencia fue la nasofaringitis, que se presentó en el 18,2% de los pacientes (211 pacientes).

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la tasa global de incidencia de infecciones fue de 60,3 eventos por cada 100 pacientes-año (que implicó al 49,4% de los pacientes, un total de 572 pacientes).

## **Infecciones Graves**

### Artritis Reumatoidea

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 FARME 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 FARME.

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 (ver Advertencias y Precauciones).

### Colitis ulcerosa

Las tasas de incidencia y los tipos de infecciones graves en los estudios clínicos de CU fueron en general similares a los notificados en estudios clínicos de AR en los grupos de tratamiento de tofacitinib en monoterapia.

## **Infecciones graves en pacientes de edad avanzada**

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver Características Farmacológicas), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib de 65 años de edad 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).

Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada (ver Advertencias y Precauciones).

### *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 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 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 FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> 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).

## **Pruebas analíticas**

### Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver Advertencias y Precauciones).

En los estudios clínicos de CU, los cambios en el RAL observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### Neutrófilos

En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> 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).

En los estudios clínicos de CU, los cambios en el RAN observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### Plaquetas

Los pacientes en los estudios clínicos controlados de Fase 3 (AR, APs, CU) debían tener un recuento de plaquetas  $\geq 100\ 000$  células/mm<sup>3</sup> para ser elegibles para la inscripción, por lo tanto, no hay información disponible para pacientes con un recuento de plaquetas  $< 100\ 000$  células/mm<sup>3</sup> 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 FARME 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 Características Farmacológicas), 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 Características Farmacológicas), 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 FARME (0-3 meses) (estudio II-V, ver Características Farmacológicas), 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 FARME, 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 los estudios clínicos de CU, los cambios en los análisis de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### 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 los estudios clínicos de CU, los cambios en los lípidos observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

#### Infarto de miocardio

#### Artritis reumatoidea

En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado de gran tamaño (N=4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad 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 las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

#### Neoplasias malignas excluyendo CPNM

#### Artritis reumatoidea

En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado de gran tamaño (N=4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad 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 (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 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 Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas).).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia local.

#### **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.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura 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.**

**PRESENTACIONES**

XELJANZ (tofacitinib) se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Acondicionado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción

DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1.377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Xeljanz 5 mg: Certificado de Reg. Sanitario N° 20304-01-EF

VENTA BAJO RECETA

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono: (595 21) 6207711.