DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto:	Tofacitinib
Fecha de la CDS reemplazada	06 de Septiembre de 2019
Fecha efectiva	21 de Febrero de 2020
Versión CDS:	22.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

XELJANZ® 5 mg tabletas recubiertas.

XELJANZ® XR 11 mg tabletas recubiertas de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

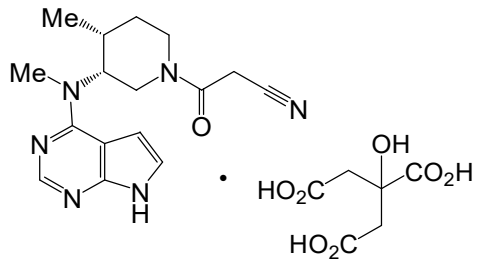
XELJANZ.

Cada tableta recubierta de 5 mg contiene 8,078 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 5 mg de la base libre de tofacitinib.

XELJANZ® XR.

Cada tableta recubierta de liberación modificada de 11 mg contiene 17,77 mg de citrato de tofacitinib equivalentes a 11 mg del principio activo de base libre tofacitinib.

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



Excipientes con efecto conocido:

Cada tableta de XELJANZ® 5 mg contiene también 62,567 mg de lactosa monohidratada.

Cada tableta de XELJANZ® XR 11 mg contiene 152,229 mg de sorbitol.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

XELJANZ®.
Tableta redonda blanca recubierta de liberación inmediata (tableta de 5 mg).

XELJANZ® XR.
Tableta recubierta ovalada color rosa de liberación modificada (tableta de 11 mg).

4. DATOS CLÍNICOS.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide (AR) y la indicación de artritis psoriásica (AP) aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa (CU) aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11mg o 22mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo.

4.1. Indicaciones Terapéuticas.

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® 5mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ® 5mg (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a severa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)

4.2. Posología y métodos de administración.

Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.
Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

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

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

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

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

Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

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

Posología en Colitis Ulcerativa

XELJANZ® 5 mg
La dosis recomendada de XELJANZ® 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

XELJANZ® XR
La dosis de mantenimiento recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg o 22 mg una vez al día dependiendo de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día.

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

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

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio *(ver Sección 4.4).*

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm^3.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos *(Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))*	
Valor de Laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
Recuento de linfocitos ≥500.	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm^3.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	.

	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ® Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

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

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina *(ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))*	
Valor de Laboratorio (g/dL)	**Recomendación**
Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

<u>Poblaciones Especiales.</u>

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días (consulte las Secciones 4.4 y 5.2). Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

(incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria (ver *Secciones 4.4 y 5.2)*.

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día y y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (ver Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 22 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. *(ver Secciones 4.4 y 5.2).*

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función hepática normal es de 22 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) *y del Citocromo* 2C19 *(CYP2C19)*.

En pacientes en tratamiento con XELJANZ ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR ® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (porejemplo ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (porejemplo fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11mg.

Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg dos veces al día /XELJANZ XR®11mg al día no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica *(ver Sección 4.5).* No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que provocan una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® XR debe reducirse a 11 mg una vez al día si el paciente toma 22 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR debe reducirse a 5mg una vez al día si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta

clínica (ver sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® / XELJANZ® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

4.3. Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y a XELJANZ XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes *(ver Sección 4.8).* Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

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

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

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

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar

y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

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

Tromboembolismo venoso.

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ / XELJANZ XR en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un gran estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF (ver Sección 4.8). Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (ver sección 4.8)

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio (ver sección 4.8).

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ / XELJANZ XR con precaución en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo (ver Sección 4.2) . Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

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

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-

año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes–años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanociticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm^3 estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm^3). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm^3, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos *ver Sección 4.2*.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm^3) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm^3). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000células/mm^3, interrumpir la dosificación de XELJANZ®/ XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm^3. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm^3 no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses *(ver Secciones 4.2 y 4.8.)*.

Hemoglobina:
No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses *(ver Secciones 4.2 y 4.8)*.

Lípidos:
El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® /XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

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

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas

humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV ≥1,5 en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

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

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockroft-Gault) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2).

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2*)*. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

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

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

Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de XELJANZ® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y C_{max} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{max} de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{max} de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver sección 4.2).

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

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

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

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

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

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

En los pacientes reumáticos y con colitis ulcerativa, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con colitis ulcerativa.
.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.

No existe ningún estudio adecuado y bien controlado sobre la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR en mujeres embarazadas. Tofacitinib ha demostrado teratogenicidad en ratas y conejos, y presenta efectos en las ratas hembras en la fertilidad, parto y desarrollo perinatal y postnatal *(ver Sección 5.3)*. XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

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

Tofacitinib fue secretado en la leche de las ratas lactantes *(ver Sección 5.3).* Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche materna. Las mujeres no deben lactar mientras estén en tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

No se ha realizado ningún estudio formal sobre los efectos del medicamento en la capacidad para conducir y operar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas.

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

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

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

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad de los análisis provisionales ad hoc también se incluye para un estudio grande (N = 4362), en curso aleatorizado, posterior a la autorización de vigilancia de seguridad (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

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

Artritis Psoriásica.

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

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

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

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

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias *(ver Sección 4.4)* donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

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

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

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

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

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

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

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

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1,1%), Influenza (2,1%) Herpes zóster, (2,5%) Infección del tracto urinario (4,1%), Sinusitis (2,1%), Bronquitis, (3,4%) Faringitis (1,8%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0,1%) Diverticulitis (0,2%) Pielonefritis (0,2%), Celulitis, (0,5%) Herpes simple (0,6%) Gastroenteritis viral (0,6%), Infección viral (0,7%)	Septicemia (0,07%) Urosepticemia [b],(0,04%) Tuberculosis diseminada (0,01%) , Fascitis necrotizante [b], (0,04%) Bacteriemia [b], (0,04%) Bacteriemia estafilocócica [b], (0,04%) Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [b], (0,01%) Neumonía neumocócica [b] (0,04%) Neumonía bacteriana (0,01%) Encefalitis [b] (0,04%) Infección micobacteriana atípica [b], (0,04%) , Tuberculosis del sistema nervioso central[b], (0,04%) Meningitis criptocóccica [b] (0,04%) Infección por *Mycobacterium avium* complex [b], (0,04%) Infección por citomegalovirus. (0,01%) Artritis bacteriana[c] (0,04%)		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico [d] (0,3%)			

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1,8%)	Leucopenia, (0,6%) Linfopenia, (0,1%) Neutropenia (0,9%) Tromboembolismo venoso (0.2%)			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento [e] Angioedema[e] Urticaria[e]
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1,4%)	Dislipidemia (0,9%) Deshidratación (0,2%)			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0,9%)			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5,8%)	Parestesia (0,7%)			
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3,/%)		Tromboembolismo Venoso [f] (0.2%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2,5%)	Disnea (0,6%) Congestión de los senos paranasales (0,5%)			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1,7%) Vómito (1,6%) Diarrea (4,0%)Náuseas, (3,6%) Gastritis (1,3%), Dispepsia (2,2%)				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0,4%)			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1,5%)	Eritema (0,3%) Prurito (0,7%)			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3,1%)	Dolor musculoesquelético (0,8%) , Inflamación de las articulaciones.(0,4%) Tendinitis,(0,3%)			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1,2%) Edema periférico (1,8%), Fatiga.(1,4%)				

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Investigaciones	, Aumento de peso ,(2,0%) Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.(4,8%) Aumento de gamma-glutamiltransferasa,(1,6%) Aumento de colesterol en sangre (1,3%)	Aumento de enzimas hepáticas,(0,6%) Aumento de transaminasas,(0,3%) Alteración de las pruebas de la función hepática (0,2%) Incremento creatinina sérica (0,6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad[c] (0,9%)			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento[b] (0,7%) Esguince muscular (0,6%)			

[a] Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
[b] Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
[c] La frecuencia de la artritis bactearial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.
[d] Los canceres de piel no melanociticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.
[e] Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.
[f] El tromboembolismo venoso incluye embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Artritis Psoriásica.

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

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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al dia comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

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

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

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas (*ver Sección 4.4*).

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica.

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

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

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas

Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Estudio aleatorizado en curso de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con artritis reumatoide.

En este estudio en curso de pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, basado en datos provisionales (fecha de corte de datos 22 de febrero de 2019), las tasas de incidencia (IR) para (IC del 95%) para EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, y los inhibidores de TNF fueron 0.27 (0.12, 0.52), 0.54 (0.32, 0.87) y 0.09 (0.02, 0.26) pacientes con eventos por 100 pacientes-años (PYs), respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para EP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 2,99 (0.81, 11.06), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC 95%) fue 5,96 (1.75, 20.33) .

Los IR (IC del 95%) para TVP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0.30 (0.14, 0.55), 0.38 (0.20, 0.67) y 0.18 (0.07, 0.39) pacientes con eventos por 100 PYs, respectivamente. En comparación con los inhibidores de TNF, la FC (IC del 95%) para TVP con tofacitinib 5 mg dos veces al día fue 1,66 (0,60, 4,57), y para tofacitinib 10 mg dos veces al día, la FC (IC del 95%) fue 2,13 (0.80, 5.69).

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente,

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,.7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente,

Artritis psoriásica.

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 PYs; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 PYs respectivamente.

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

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato (ver sección 5.1). La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

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

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm^3 ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

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

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm^3 estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (*ver Sección 4.4*).

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm^3 en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm^3 en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Artritis reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se

observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

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

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

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

4.9. Sobredosis.

No existe ninguna experiencia de sobredosis con XELJANZ® / XELJANZ® XR. No existe ningún antídoto específico para sobredosis con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. En caso de una sobredosis, se recomienda que se controlen signos y síntomas de reacciones adversas en el paciente. Los pacientes que desarrollan reacciones adversas deben recibir tratamiento apropiado.

Los datos farmacocinéticos hasta la fecha que incluyen una única dosis de 100 mg en voluntarios sanos indican que más del 95% de la dosis administrada se eliminará dentro de las 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que ambos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

5.1. Propiedades Farmacodinámicas.

Mecanismo de Acción.

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de quinasas JAK con un alto grado de selectividad en relación con otras quinasas del genoma humano. En los ensayos de quinasas, tofacitinib, inhibe JAK1, JAK2, JAK3, y en menor grado TyK2. En entornos celulares en los que las quinasas JAK señalizan en parejas, tofacitinib preferencialmente inhibe la señalización mediante receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o JAK1 con selectividad funcional sobre los receptores que señalizan vía pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 mediante tofacitinib bloquea la señalización a través de receptores comunes que contienen cadenas gamma para varias citocinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, y IL-21. Estas citocinas son integrales para la activación linfocítica, la proliferación y la función e inhibición de su señalización puede producir modulación de múltiples aspectos de la respuesta inmunitaria. Además, la inhibición de JAK1 producirá la atenuación de la señalización mediante la adición de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6 e interferones Tipo I. A exposiciones mayores, podría presentarse inhibición de la señalización de eritropoyetina a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico.

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento por hasta 6 meses con XELJANZ® se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+, con reducciones máximas estimadas a las aproximadamente 8-10 semanas después del inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se resuelven dentro de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ® estuvo asociado con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo (duración media del tratamiento con XELJANZ® de, aproximadamente, 5 años), los recuentos de CD4+ y CD8+ presentaron reducciones medias del 28% y 27%, respectivamente, a partir de los

valores iniciales. En contraste con la disminución observada después de la dosificación a corto plazo, los recuentos de células asesinas naturales CD16/56+ presentaron un aumento medio del 73% a partir del valor inicial. Los recuentos de células CD19+B no presentaron mayores aumentos después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ®. Después de la interrupción temporaria del tratamiento, estos cambios volvieron a acercarse a los valores iniciales. No hubo evidencias de aumento del riesgo de sufrir infecciones serias u oportunistas o herpes zóster cuando se obtenían valores bajos en los recuentos de las células NK, CD4+ o CD8+ o valores altos en los recuentos de células B.

Los cambios en las concentraciones séricas totales de IgG, IgM, e IgA durante la administración de XELJANZ® a lo largo de 6 meses en pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no fueron dependientes de la dosis y fueron similares a los observados con placebo.

Después del tratamiento con XELJANZ® en pacientes con artritis reumatoide, se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR) sérica y se mantuvieron durante toda la administración. Los cambios en la PCR observados con el tratamiento con XELJANZ® no retrocedieron completamente dentro de las 2 semanas después de la interrupción, indicándolo que indica una duración prolongada de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Se observaron cambios similares en pacientes de artritis psoriásica.

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

Eficacia Clínica.

Mortalidad.
En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa de incidencia más alta de mortalidad por todas las causas en comparación a los tratados con XELJANZ® 5 mg administrados dos veces al día o inhibidores de TNF.

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

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con XELJANZ 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día. Toda la información incluida en esta sección es aplicable a XELJANZ® XR.

La eficacia y la seguridad de XELJANZ® se evaluaron en seis estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados controlados en pacientes >18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticados de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés). Los pacientes presentaron al menos 6 articulaciones sensibles a la palpación y 6 inflamadas al seleccionarlos aleatoriamente (4 articulaciones inflamadas y sensibles a la palpación para el estudio II). XELJANZ®, 5 o 10 mg dos veces al día, fue administrado como monoterapia (Estudio I) y combinado con DMARDs (Estudio II) en pacientes con una respuesta inadecuada a dichos medicamentos y combinado con MTX en pacientes con respuesta inadecuada a MTX (Estudio III y Estudio IV) o eficacia inadecuada o falta de tolerancia a al menos uno de los biológicos inhibidores del TNF aprobado (Estudio V).

El Estudio I fue un estudio de monoterapia de 6 meses en el que 610 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que presentaban una respuesta inadecuada a un DMARDS (no biológico o biológico) recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o placebo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo avanzaron en una forma ciega a un segundo tratamiento preestablecido de XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración principal en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20, cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Discapacidad (CES-ID) y calificaciones del Puntaje de Actividad de la Enfermedad DAS28-4(ESR), de <2,6.

El Estudio II fue un estudio de 12 meses con 792 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un DMARDs no biológico y recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o placebo adicional al tratamiento con un DMARDs (excluidos tratamientos inmunosupresores potentes tales como azatioprina o ciclosporina). En la visita del mes 3, los pacientes que no respondían al tratamiento, asignados aleatoriamente a placebo fueron avanzados en una forma enmascarada a un segundo tratamiento preestablecido con XELJANZ® 5 a 10 mg dos veces al día. Al final del Mes 6, todos los pacientes fueron transferidos a su segundo tratamiento preestablecido en una forma enmascarada. Los criterios de valoración principal fueron la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20 en el mes 6, cambios en el CES-ID en el mes 3 y calificaciones DAS28-4(ESR) de <2,6 en el mes 6.

El Estudio III fue un estudio de 12 meses con 717 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada a MTX. Los

pacientes recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg vía subcutánea una semana por medio o placebo adicionales a MTX. Los pacientes con placebo avanzaron a un segundo tratamiento como en el Estudio II. Los criterios de valoración principal fueron la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20 en el mes 6, CES-ID en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) de <2,6 en el mes 6.

El Estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis planeado al año en el que 797 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que presentaban respuesta inadecuada a MTX recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o placebo adicionados a MTX. Los pacientes con placebo fueron transferidos a un segundo tratamiento como en el Estudio II. Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que obtuvieron respuesta ACR20 en el Mes 6, el cambio medio desde el inicio del estudio en el Puntaje Sharp total modificado por Van der Heijde Score (mTSS) en el mes 6, CES-ID en el mes 3 y DAS28-4(ESR) de <2,6 en el mes 6.

El Estudio V fue un estudio de 6 meses en el que 399 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada a por lo menos un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o placebo adicionado a MTX. En la visita al Mes 3, todos los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo se avanzaron de forma enmascarada a un segundo tratamiento preestablecido de XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración principal en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20, CES-ID, y DAS28-4(ESR) <2,6.

El Estudio VI era un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en 1 año en el que 952 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin tratamiento previo con MTX recibieron XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día o MTX en dosis graduada-durante 8 semanas de 10 a 20 mg semanal. Los principales criterios de valoración fueron el cambio medio desde la línea de base en el mTSS de Van der Heijde mTSS en el mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 a los 6 meses.

Respuesta Clínica.

Respuesta de ACR.

Los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ® alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, II, IV, V y VI mostrados en la Tabla 5. En todos los estudios, los pacientes tratados con XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día presentaron tasas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en los meses 3 y 6 versus los pacientes tratados con placebo (o en comparación con MTX en el Estudio VI).

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

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

En los Estudios I, II y V la mejora en las tasas de respuesta ACR20 frente al placebo se observó dentro de un plazo de 2 semanas.

Durante las partes controladas de 3 meses (Estudios I y V) y 6 meses (Estudios II, III, y IV), de los estudios, los pacientes tratados con XELJANZ® a dosis de 10 mg dos veces al día generalmente presentaron tasas de respuestas mayores en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. En el Estudio III, los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 en el mes 6; el cambio en CES-ID en el mes 3 y DAS28-4(ESR) <2,6 en el Mes 6. Los datos de estos criterios de valoración principal fueron 51,5, 52,6, 47,2 y 28,3%; -0,55, -0,61, -0,49 y -0,24; y 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg vía subcutánea una semana por medio y el grupo de placebo, respectivamente. Para un criterio de valoración secundario preestablecido, las tasas de respuesta ACR70 en el mes 6 para los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron significativamente mayores que para adalimumab (19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente).

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, el número de tratamientos previos o la condición de la enfermedad. El tiempo hasta el inicio fue rápido (antes de la Semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando con la duración del tratamiento. Como ocurrió con la respuesta ACR general en los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró consistentemente desde el inicio del estudio incluidos: recuentos de articulaciones sensibles a la palpación e inflamadas; la evaluación global de los pacientes y el médico; los puntajes del índice de discapacidad; la evaluación del dolor y la PCR comparada con los pacientes que recibían placebo más MTX u otro DMARDs en todos los estudios.

Respuesta de DAS28-4(ESR).

Los pacientes en los estudios de Fase 3 presentaron un Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS28-4(ESR)) de 6,1–6,7 al inicio del estudio. Las reducciones significativas en el DAS28-4(ESR) desde el inicio del estudio (mejoría media) de 1,8–2,0 y 1,9-2,2 se observaron en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg y 10 mg, respectivamente, comparados con los pacientes tratados con placebo (0,7–1,1) a los

3 meses. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28-4(ESR) <2,6) en los Estudios II, III y IV fueron significativamente mayores en los pacientes que recibían XELJANZ® 5 mg o 10 mg (6–9% y 13–16%, respectivamente) comparados con 1–3% de pacientes con placebo a los 6 Meses. En el Estudio III, los porcentajes de pacientes que alcanzaron DAS28-4(ESR) de <2,6 fueron observados para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día y adalimumab en el mes 6 fueron 6,2%, 12,5% y 6,7%, respectivamente.

En un análisis combinado de los estudios de Fase 3, la dosis 10 mg dos veces al día proporcionó mayor beneficio que la dosis de 5 mg dos veces al día en múltiples mediciones de signos y síntomas: mejoras desde el inicio del estudio (tasas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70), y la obtención de un estado de actividad de enfermedad objetivo (ya sea DAS28-4(ESR) de <2,6 o < o igual a 3,2). Se observaron mayores beneficios con la dosis de 10 mg versus 5 mg en los criterios de valoración más rigurosos (es decir las tasas de respuesta ACR70 y DAS28-4(ESR) de <2,6).

Tabla 5: Proporción de Pacientes con Respuesta ACR.

Estudio I: Pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD				
Tasa de respuesta (%)	**Tiempo**	**Placebo N=120**	**Monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día N=241**	**Monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día N=242**
ACR 20	Mes 3	27	60	66
	Mes 6	NA	69	71
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 50	Mes 3	13	31	37
	Mes 6	NA	42	47
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 70	Mes 3	6	15	20
	Mes 6	NA	22	29
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA

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

	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 50	Mes 3	8	27	28
	Mes 6	NA	37	30
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR 70	Mes 3	2	14	11
	Mes 6	NA	16	16
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio VI: Pacientes no tratados con MTX				
Tasa de respuesta (%)	Tiempo	MTX N=184	XELJANZ® 5 mg dos veces al día monoterapia N=369	XELJANZ® 10 mg dos veces al día monoterapia **N=394**
ACR 20	Mes 3	52	70	78
	Mes 6	51	71	76
	Mes 12	51	68	72
	Mes 24	42	64	64
ACR 50	Mes 3	20	40	50
	Mes 6	27	47	56
	Mes 12	34	50	56
	Mes 24	28	49	49
ACR 70	Mes 3	5	20	27
	Mes 6	12	25	38
	Mes 12	15	29	38
	Mes 24	15	34	38

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

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los Estudios IV y V se presentan en la Tabla 6. Resultados similares fueron observados en los Estudios I, II y III.

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

Estudio IV: Pacientes con respuestas inadecuadas al MTX

Componente	**Tiempo**	**Placebo + MTX** **N=156**	**XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX** **N=316**	**XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N=309**
Número de articulaciones sensibles (0-68)	Periodo inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor[a]	Periodo inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación global del paciente[a]	Periodo inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de discapacidad (CES-ID)[b]	Periodo inicial	1,31	1,41	1,39
	Mes 3	1,19	1,00	0,84
Evaluación global por parte del médico[a]	Periodo inicial	56	59	58
	Mes 3	43	30	25
PCR (mg/L)	Periodo inicial	13,7	15,5	17,0
	Mes 3	14,6	6,9	4,4
Estudio V: Pacientes con respuestas inadecuadas al inhibidor de TNF				
Componente	Tiempo	Placebo + MTX N=132	XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N=133	XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N=134
Número de articulaciones sensibles (0-68)	Periodo inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor[a]	Periodo inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38

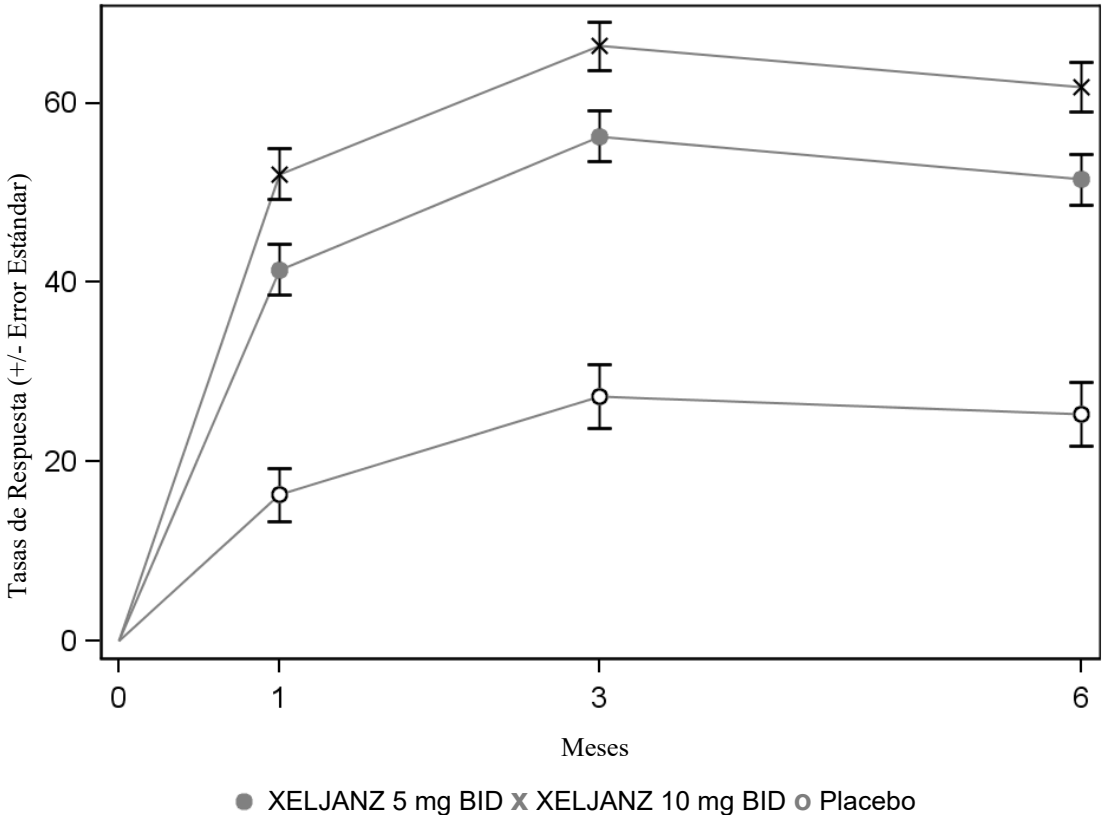
Evaluación global del paciente[a]	Periodo inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de discapacidad (CES-ID)[b]	Periodo inicial	1,63	1,60	1,50
	Mes 3	1,44	1,20	1,10
Evaluación global por parte del médico[a]	Periodo inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
PCR (mg/L)	Periodo inicial	16,7	19,3	15,7
	Mes 3	18,2	6,2	4,8

a. Escala analógica visual: 0=óptimo, 100=pésimo.

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

El porcentaje de pacientes que respondieron con ACR20 en la visita para el Estudio IV se presenta en la Figura 1. Se observaron respuestas similares en los Estudios I, II, III y V.

Figura 1: Porcentaje de Pacientes que Respondieron con ACR20 por Visita para el Estudio IV.



Se utilizó la imputación de no respondedores. Los pacientes que se retiraron del estudio fueron contados como fallas, puesto que fueron pacientes que no obtuvieron al menos 20% de mejoría en el recuento de las articulaciones en el mes 3.

Respuesta Radiográfica:

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

En el estudio IV, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, más MTX de base genero una inhibición significativamente mayor en la progresión del daño estructural en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administra una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ® más MTX mostraron similares efectos sobre la progresión media del daño estructural (no estadísticamente significativa). El

análisis sobre la erosión y la puntuación JSN fueron coherentes con los resultados globales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

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

Tabla 7: Cambio Radiográfico en los meses 6 y 12

	Estudio IV				
	Placebo + MTX N=139 Media (SD)[a]	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día + MTX N=277 Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 5 mg dos veces por día + MTX Media Diferencia del Placebo[b] (CI)**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día + MTX N=290 Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día + MTX Media Diferencia del Placebo[b] (CI)**
mTSS[c] Base Mes 6 mes 12	33 (42) 0.5 (2.0) 1.0 (3.9)	31 (48) 0.1 (1.7) 0.3 (3.0)	- -0.3 (-0.7, 0.0) -0.6 (-1.3, 0.0)	37 (54) 0.1 (2.0) 0.1 (2.9)	- -0.4 (-0.8, 0.0) -0.9 (-1.5, -0.2)
puntuación de la erosión [c] Base Mes 6 Mes 12	14 (19) 0.1 (1.0) 0.3 (2.0)	14 (24) 0.1 (1.0) 0.2 (1.7)	- -0.1 (-0.3, 0.1) -0.1 (-0.4, 0.2)	18 (28) 0.0 (0.7) 0.0 (1.1)	- -0.1 (-0.3, 0.1) -0.3 (-0.6, 0.0)
JSN puntuación[c] Base Mes 6 Mes 12	18 (24) 0.3 (1.5) 0.7 (2.9)	17 (25) 0.1 (1.1) 0.1 (1.9)	- -0.3 (-0.6, 0.1) -0.5 (-1.0, 0.0)	20 (28) 0.1 (1.8) 0.1 (2.6)	- -0.3 (-0.6, 0.0) -0.6 (-1.1, -0.1)

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

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

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

Tabla 8: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12.

	Estudio VI				
	MTX **N=166** **Media (SD)[a]**	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día N=346 Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 5 mg Dos veces por día Media Diferencia del MTX[b] (CI)**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día N=369 Media (SD) [a]**	**XELJANZ® 10 mg Dos veces por día Media Diferencia del MTX[b] (CI)**
mTSS [c] Base Mes 6 Mes 12	17 (29) 0.8 (2.7) 1.3 (3.7)	20 (40) 0.2 (2.3) 0.4 (3.0)	- -0.7 (-1.0, -0.3) -0.9 (-1.4, -0.4)	19 (39) 0.0 (1.2) 0.0 (1.5)	- -0.8 (-1.2, -0.4) -1.3 (-1.8, -0.8)
puntuación de la erosión [c] Base Mes 6 Mes 12	8 (15) 0.5 (1.9) 0.6 (2.2)	10 (21) 0.1 (1.4) 0.1 (1.6)	- -0.4 (-0.7, -0.2) -0.6 (-0.8, -0.3)	9 (20) 0.0 (0.7) 0.0 (1.0)	- -0.5 (-0.7, -0.3) -0.7 (-0.9, -0.4)
JSN puntuación[c] Base Mes 6 Mes 12	8 (16) 0.4 (1.3) 0.6 (2.1)	11 (21) 0.1 (1.4) 0.3 (2.1)	- -0.2 (-0.5, 0.0) -0.4 (-0.7, 0.0)	9 (20) 0.1 (0.9) 0.0 (0.9)	- -0.3 (-0.5, -0.1) -0.6 (-0.9, -0.3)

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

Respuestas de la función Física y Criterios de Valoración Relacionados con la Salud.

La mejora en la función física se midió mediante el CES-ID. Los pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día, demostraron una mejoría significativamente mayor desde el inicio del estudio en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (Estudios I, II, III y V) y en el mes 6 (Estudios II y III). Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día presentaron significativamente mayor mejoría en la función física en comparación con los pacientes tratados con placebo desde la semana 2 en los Estudios I y II. En el Estudio III, las mejorías en el CES-ID medias se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®. Las mejorías medias de CES-ID se han mantenido durante los 36 meses en los estudios de extensión abiertos en curso. Comparados con los pacientes tratados con Adalimumab, en el mes 3, los pacientes en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día presentaron disminuciones similares

desde el inicio del estudio en los valores de CES-ID y los pacientes en el grupo de 10 mg dos veces al día presentaron disminuciones significativamente mayores en el CES-ID. Los cambios medios de CES-ID a partir del periodo inicial hasta el mes 3 en los Estudios I a VI se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Cambios medios a partir del periodo inicial en CES-ID.

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

		N=117	N=125
Cambio medio de LS en CES-ID en el Mes 3[a]	-0,18	-0,43**	-0,46**
Estudio VI: Pacientes que no recibían MTX: Monoterapia			
	Placebo + MTX N=171	**Monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día N=355**	**Monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día N=381**
Cambio medio de LS en CES-ID en el Mes 3[a]	-0,47	-0,75**	-0,85**

[a] Criterio primario de valoración.

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

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el formulario corto de la Encuesta del Estado de Salud (SF-36) en todos los 5 estudios. En estos estudios los pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor desde el inicio del estudio en comparación con placebo en todos los 8 campos de SF-36 así como en el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS) en el mes 3. Ambos grupos tratados con XELJANZ® presentaron mejorías significativamente mayores desde el inicio del estudio en comparación con placebo en todos los 8 campos, así como todos los PCS y MCS en el mes 3 en los Estudios I, IV y V. En los Estudios III y IV, las mejorías medias de SF-36 se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

La mejoría de la fatiga se evaluó utilizando la escala de Evaluación Funcional del Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día demostraron mejoría significativamente mayor desde el inicio del estudio en la fatiga en comparación con placebo en todos los 5 estudios. En los Estudios III y IV, los aumentos medios en FACIT-F se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

La mejoría en el sueño se evaluó utilizando las escalas resumidas del Índice I y II de problemas del sueño del Estudio de Resultados Médicos-Sueño (MOS-Sueño) medido en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® 5 o 10 mg dos veces al día demostraron aumentos significativamente

mayores con respecto al inicio del estudio en ambas escalas comparados con placebo en los Estudios II, III y IV. En los Estudios III y IV, los aumentos promedios en ambas escalas se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ®.

La mejoría en la productividad se evaluó utilizando la escala del Cuestionario de Limitaciones del Trabajo (WLQ) al Mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® 10 mg dos veces al día demostraron mejoras significativamente mayores con respecto al inicio del estudio en toda la Escala Resumida de Rendimiento General en comparación con placebo en los Estudios III, IV y V. En los Estudios III y IV, los aumentos medios en el Rendimiento General se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día.

Durabilidad de las respuestas clínicas.

La durabilidad del efecto se evaluó por medio de las tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70, el CES-ID medio y DAS28-4(ESR) medio en los tres estudios de Fase 3 de pacientes con respuestas inadecuadas al DMARD, de una duración de un año como mínimo. La eficacia se mantuvo en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios. También se proporcionan evidencias de la persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib por hasta 7 años, a partir de los datos de dos estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno finalizado y uno en curso.

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y C_{max}) a XELJANZ® 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg una vez al día. Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a XELJANZ® XR.

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ® para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con artritis psoriásica incluyó 2 ensayos de confirmación aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y multicéntricos en 816 pacientes de 18 años y mayores. Todos los pacientes tuvieron artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según el Criterio de Clasificación de Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles al tacto/dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas y psoriasis de placa activa. Los pacientes con diferentes subtipos de artritis psoriásica (no mutuamente excluyentes) se inscribieron en los 2 ensayos clínicos, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥5 articulaciones afectadas (90%), afectación articular distal interfalángico (DIP) (61%), artritis mutilante (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tuvieron un diagnóstico de artritis psoriásica durante una mediana de 5,5 años (rango de 3,0 a 6,0 años). En el período inicial, el 80%, 53% y 69% de los pacientes tenía entesitis, dactilitis y área de la superficie corporal (BSA) psoriásica total de ≥3%, respectivamente. A todos los

pacientes se les solicitó recibir tratamiento con una dosis estable de DMARD sintético convencional (DMARDsc; el 79% recibió metotrexato, el 13% recibió sulfasalazina, el 7% recibió leflunomida, el 1% recibió otro DMARDsc) y se les permitió recibir una dosis baja estable de corticosteroides orales (el 21% recibió el equivalente a ≤10 mg/día de prednisona) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; el 57% lo recibió). En ambos ensayos clínicos, los criterios primarios de valoración fueron la respuesta ACR20 y el cambio en CES-ID en el mes 3.

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

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

Respuesta Clínica.

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

no identificaron diferencias en la respuesta a XELJANZ®. La cantidad de pacientes con artritis mutilante era demasiado pequeña como para permitir una evaluación significativa.

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

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

[a] N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados.
[b] NA = No aplicable, ya que los datos para el tratamiento no se encuentran disponibles más allá del mes 3 debido a la transferencia desde placebo.
[c] Respuesta inadecuada a al menos un DMARDsc debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.
[d] Respuesta inadecuada a al menos un inhibidor de TNF (TNFi) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.
[e] El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.
* p≤0,05 para el tratamiento activo frente a placebo.

Al igual que con las respuestas ACR, en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día en los Estudios de PsA-I y PsA-II, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró de manera coherente desde el período inicial en el mes 3 incluidos recuentos de articulaciones sensibles al tacto/dolorosas e inflamadas, evaluación del paciente de dolor de artritis, evaluación global por parte del paciente y el médico de la artritis, CES-ID y CRP en comparación a pacientes que reciben placebo (Tabla 11).

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

	Pacientes con Respuesta Inadecuada a DMARD Sintético Convencional (Sin tratamiento previo con TNFi)				Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi		
	Estudio de PsA-I				Estudio de PsA-II.		
Grupo de Tratamiento	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg**	**XELJANZ® 10 mg**	**Adalimumab 40 mg SC c/2Sem**	**Placebo**	**XELJANZ® 5 mg**	**XELJANZ® 10 mg**

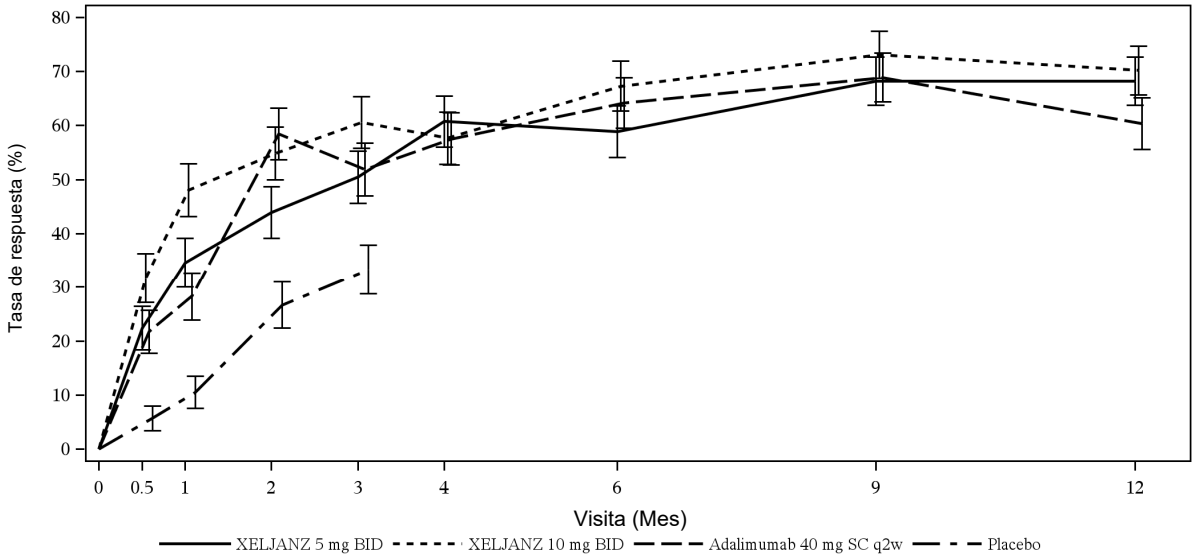
		dos veces al día	dos veces al día			dos veces al día	dos veces al día
N al Inicio	105	107	104	106	131	131	132
Componente de ACR[a]							
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto/dolorosas (0-68)							
Inicio	20,6	20,5	20,3	17,1	19,8	20,5	25,5
mes 3	14,6	12,2	9,9	10,8	15,1	11,5	14,5
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)							
Inicio	11,5	12,9	11,7	9,8	10,5	12,1	12,8
mes 3	7,1	6,3	4,3	4,0	7,7	4,8	6,1
Evaluación del paciente de dolor de artritis[b]							
Inicio	53,2	55,7	54,4	50,7	54,9	56,4	59,5
mes 3	44,7	34,7	28,5	32,5	48,0	36,1	38,1
Evaluación global del paciente de artritis[b]							
Inicio	53,9	54,7	53,6	50,6	55,8	57,4	58,5
mes 3	44,4	35,5	29,8	32,9	49,2	36,9	38,8
CES-ID[c]							
Inicio	1,11	1,16	1,08	1,10	1,25	1,26	1,37
mes 3	0,95	0,81	0,71	0,75	1,09	0,88	1,03
Evaluación global del médico de artritis[b]							
Inicio	53,8	54,6	55,2	50,5	53,7	53,5	55,8
mes 3	35,4	29,5	23,6	26,3	36,4	27,0	25,6
CRP (mg/L)							
Inicio	10,4	10,5	8,1	14,3	12,1	13,8	15,0
mes 3	8,60	4,02	2,68	3,10	11,44	7,72	7,25

[a] Los datos mostrados son los valores medios en el período inicial y en el mes 3.
[b] Escala analógica visual (VAS): 0=óptimo, 100=pésimo.
[c] CES-ID = Cuestionario para la Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0=óptimo, 3=pésimo; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, despertar, alimentación, caminata, higiene, alcance de objetos, sujeción y actividades.

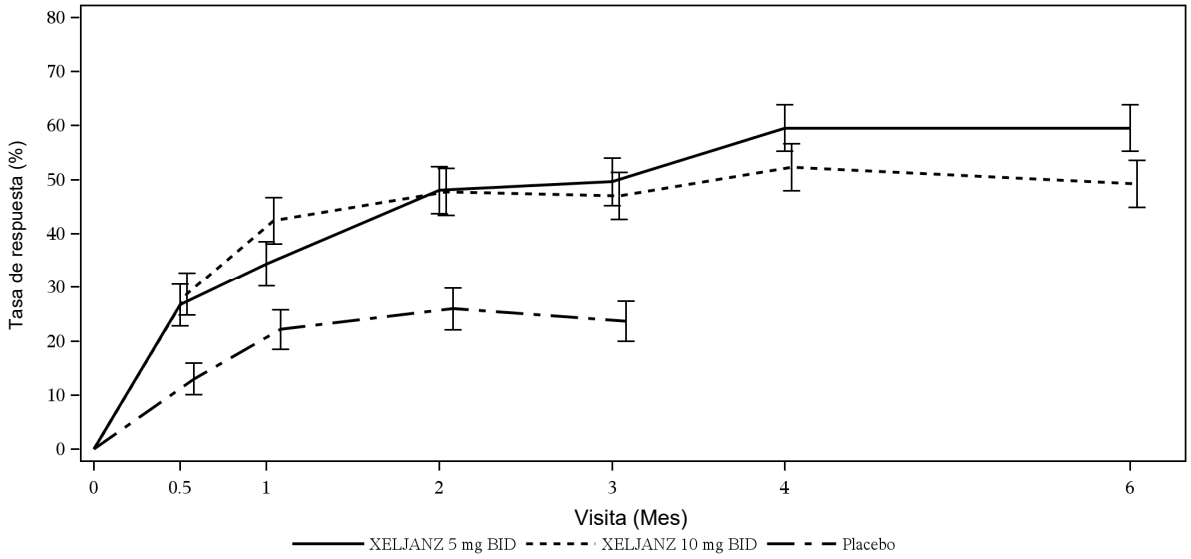
El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita para los Estudios de PsA-I y PsA-II se muestra en la Figura 2. En pacientes tratados con XELJANZ® en los Estudios de PsA-I y PsA-II, se observaron tasas de respuesta ACR20 significativamente más altas en el plazo de 2 semanas en comparación con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

Figura 2: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita

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



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



- En los Estudios de PsA-I y PsA-II, la comparación de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y adalimumab (Estudio de PsA-I solamente) con placebo fue significativa (valor p ≤0,05) en los Meses 0,5; 1; 2; y 3.
- BID=dos veces al día; SC c/2Sem=por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.
- Los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos a XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día de manera ciega en el mes 3; los resultados para la parte XELJANZ® de la secuencia de tratamiento placebo→XELJANZ® (es decir, posterior al Mes 3) no se incluyen en la figura para facilitar su legibilidad.
- [a] El estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

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

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

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

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

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

Se evaluó la evidencia de beneficios en manifestaciones cutáneas de artritis psoriásica según PASI75 (≥75% de mejora desde el período inicial en el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis), en pacientes con artritis psoriásica activa que tuvieron un BSA psoriásico total de ≥3%. En el Estudio de PsA-I, las tasas de los pacientes con respuesta de PASI75 en el mes 3 fueron más altas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo. En el Estudio de PsA-II, las tasas de los pacientes con respuesta de PASI75

en el mes 3 fueron más altas (sin importancia estadística) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y más altas para XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo. Después del mes 3, el beneficio en este campo se mantuvo o mejoró hasta el mes 6 (Estudios de PsA-I and PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

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

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

Función Física.

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

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

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

[a] N es la cantidad total de pacientes en el análisis estadístico.
[b] Respuesta inadecuada a al menos un DMARD sintético convencional (DMARDsc) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.
[c] Respuesta inadecuada a al menos un inhibidor de TNF (TNFi) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.
[*] p≤0,05 para tratamiento activo frente a placebo.

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

Otros Resultados Relacionados con la Salud.

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

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

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

Respuesta Radiográfica.

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

Colitis Ulcerativa

El programa de desarrollo clínico XELJANZ Fase 3 para la indicación de colitis Ulcerativa incluyó 3 estudios confirmatorios (Estudio UC I, Estudio UC II y Estudio UC III) y un estudio de extensión a largo plazo abierto (Estudio UC IV).

Estudios de confirmación.

La seguridad y eficacia de XELJANZ para inducir y mantener la remisión fue evaluada en 3 estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo: 2 estudios de inducción idénticos (8 semanas de duración; Estudio UC I y Estudio UC II) y 1 estudio de mantenimiento (52 semanas duración; estudio UC III). Estos estudios pivotales incluyeron pacientes adultos con colitis Ulcerativa de actividad moderada a grave (puntuación de Mayo total de 6 a 12, con una subpuntuación de endoscopia de al menos 2 y puntuación de sangrado rectal de al menos 1) y que habían fallado o eran intolerantes a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticosteroides orales o intravenosos, azatioprina, 6 MP o inhibidor de TNF. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de puntuación de Mayo (0 a 12), que consistió en 4 sub-puntuaciones (0 a 3 para cada sub-puntaje): frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Una puntuación de endoscopia de 2 se definió por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, cualquier friabilidad y erosiones; una puntuación de endoscopia de 3 se definió por hemorragia espontánea y ulceración. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica fueron elegibles para la aleatorización en el Estudio UC-III.

Se les permitió a los pacientes la administración de dosis estables de aminosalicilatos y corticoesteroides orales (equivalentes a una dosis diaria de prednisona de 25 mg) durante los estudios. Se requería reducir la dosis de corticoesteroides en el ingreso al Estudio UC-III. XELJANZ se administró como monoterapia (es decir, sin administración concomitante de medicamentos biológicos ni inmunosupresores) para la colitis ulcerativa durante los estudios.

Además de los estudios anteriores, la seguridad y la eficacia de XELJANZ también se evaluaron en un estudio abierto de extensión a largo plazo (Estudio UC IV). Los pacientes que completaron 1 de los estudios de inducción (Estudio UC I o Estudio UC II) pero no lograron una respuesta clínica o los pacientes que completaron o se retiraron temprano debido a un fracaso del tratamiento en el estudio de mantenimiento (Estudio UC III) fueron elegibles para el Estudio UC IV. Los pacientes del estudio UC I o el estudio UC II que no lograron una respuesta clínica después de 8 semanas en el estudio UC IV se suspenderían del estudio UC IV. Se requirió la reducción de corticosteroides al ingresar al Estudio UC-IV.

Estudios de Inducción (Estudio UC-I y Estudio UC-II)
En el Estudio UC-I y el Estudio UC-II, se aleatorizó a 1139 pacientes (598 y 541 pacientes, respectivamente) al tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo, con una proporción 4:1 para la asignación al tratamiento. En el Estudio UC-I y el Estudio UC-II, 51,7%, 73,2% y 71,9% de los pacientes había fracasado anteriormente en, o resultado intolerante a, el tratamiento con inhibidores del TNF (51,3% en el Estudio UC-I y 52,1% en el Estudio UC-II), corticoesteroides (74,9% en el Estudio UC-I y 71,3% en el Estudio UC-II) y/o inmunosupresores (74,1% en el Estudio UC-I y 69,5% en el Estudio UC-II), respectivamente. En el período inicial, 46,1% de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides orales como tratamiento concomitante para la colitis ulcerativa (45,5% en el Estudio UC-I y 46,8% en el Estudio UC-II). Las características clínicas iniciales fueron, por lo general, similares entre los pacientes tratados con XELJANZ y los pacientes que recibieron placebo.

El criterio primario de valoración del Estudio UC-I y el Estudio UC-II era la proporción de pacientes que estuvieran en remisión en la Semana 8, y el criterio secundario clave de valoración era la proporción de pacientes con mejoría en el aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo total ≤2, sin ningún subpuntaje individual >1) y un subpuntaje de 0 para el sangrado rectal. La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje de 0 o 1 para la endoscopía.

Los resultados de eficacia del Estudio UC-I y el Estudio UC-II basados en los resultados de la endoscopía leídos de forma centralizada se muestran en la Tabla 13. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión, la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa y la respuesta clínica en la Semana 8, en comparación con los pacientes tratados con placebo, en ambos estudios.

Tabla 13. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios de Valoración de la Eficacia en la Semana 8 (Estudio de Inducción UC-I y Estudio de Inducción UC-II, Lectura Centralizada de la Endoscopía)

	Estudio UC-I			
Criterio de valoración	**Placebo**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**	**Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)**	**Valor p**
	N=122	**N=476**		
Remisión en la Semana 8[a]	8,2%	18,5%	10,3% (4,3; 16,3)	0,0070
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[b]	15,6%	31,3%	15,7% (8,1; 23,4)	0,0005
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[c]	1,6%	6,7%	5,1% (1,9; 8,3)	0,0345
Respuesta clínica en la Semana 8[d]	32,8%	59,9%	27,1% (17,7; 36,5)	<0,0001
	Estudio UC-II			
Criterio de Valoración	**Placebo**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**	**Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)**	**Valor p**
	N=112	**N=429**		
Remisión en la Semana 8[a]	3,6%	16,6%	13,0% (8,1; 17,9)	0,0005
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[b]	11,6%	28,4%	16,8% (9,5; 24,1)	0,0002
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[c]	1,8%	7,0%	5,2% (1,8; 8,6)	0,0425
Respuesta clínica en la Semana 8[d]	28,6%	55,0%	26,4% (16,8; 36,0)	<0,0001

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

[a] La remisión se definió como remisión clínica (un puntaje Mayo ≤2 sin subpuntajes individuales >1) y un subpuntaje de 0 en el sangrado rectal.

[b] La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

[c] La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0.

[d] La respuesta clínica se definió como una disminución respecto del valor inicial en el puntaje Mayo, de ≥3 puntos y ≥30%, junto con una disminución en el subpuntaje del sangrado rectal, de ≥1 punto, o un subpuntaje absoluto de 0 o 1 para el sangrado rectal.

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

Los resultados de los estudios individuales, el Estudio UC-I y el Estudio UC-II, fueron similares. Los datos combinados proveen un estimado más preciso de la diferencia entre el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día y el tratamiento con placebo

en la Semana 8: 11,6% (IC del 95%: 7,7% a 15,5%) en remisión y de 16,3% (IC del 95%: 11,0% a 21,6%) con la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 en comparación con el placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue coherente entre los 2 subgrupos (Tabla 14).

Tabla 14. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios Primarios y los Criterios Secundarios Clave de Valoración de la Eficacia en la Semana 8, por Subgrupos de Tratamiento con Inhibidores del TNF (Estudio de Inducción UC-I y Estudio de Inducción UC-II, Lectura Centralizada de la Endoscopía)

Estudio UC-I			
Criterio de valoración	**Placebo N=122**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día N=476**	**Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)**
Remisión en la Semana 8[a]			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)	9,5% (4,6; 14,5)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)	10,7% (-0,2; 21,6)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[c]			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)	16,4% (8,5; 24,3)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)	14,5% (1,6; 27,4)

Estudio UC-II			
Criterio de valoración	**Placebo N=112**	**XELJANZ 10 mg dos v. al día N=429**	**Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)**
Remisión en la Semana 8[a]			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)	11,7% (7,5; 15,9)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)	14,0% (4,9; 23,2)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8[c]			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)	15,0% (6,6; 23,3)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)	18,4% (6,3; 30,6)

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

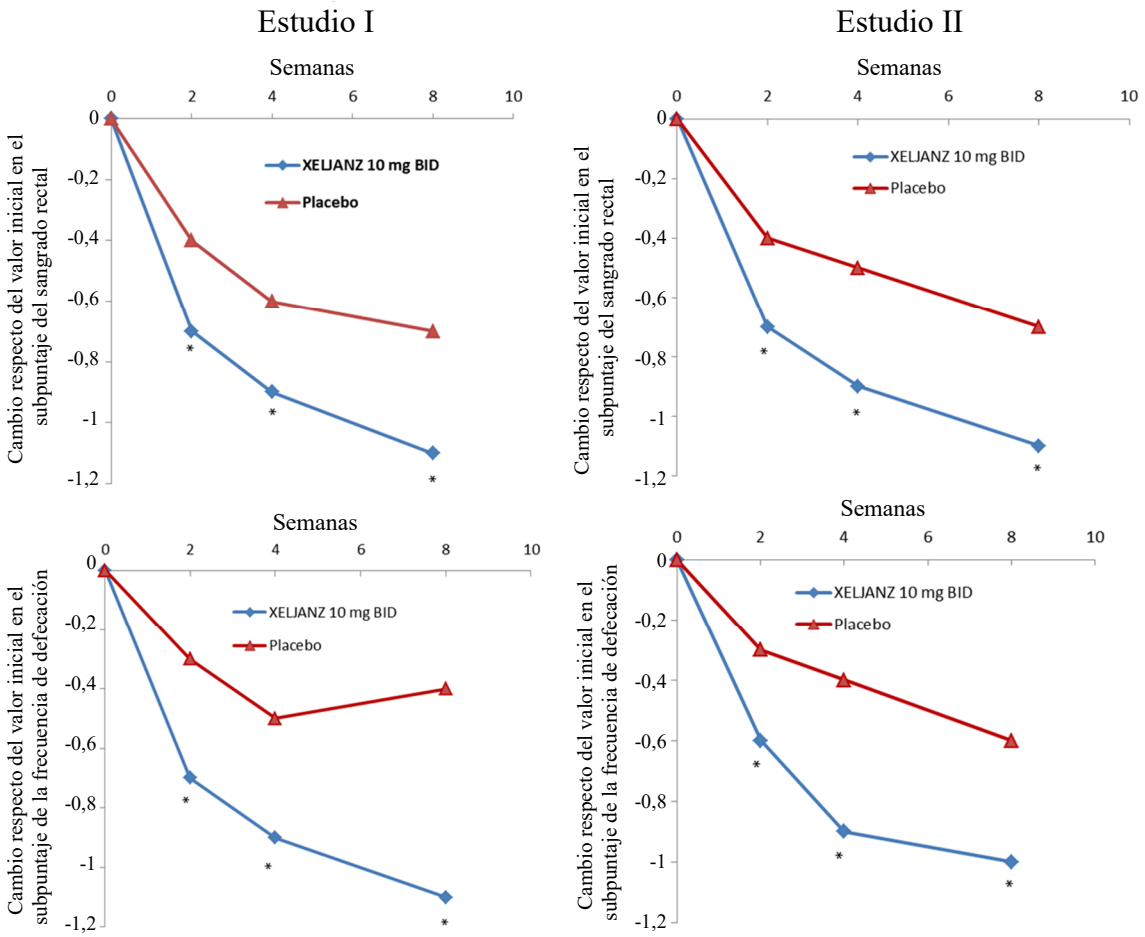
[a] La remisión se definió como remisión clínica (un puntaje Mayo ≤2 sin subpuntajes individuales >1) y un subpuntaje de 0 en el sangrado rectal.

[b] Incluidos los pacientes que no se trataron con inhibidores del TNF.

[c] La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo de endoscopía de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

Los cambios respecto del valor inicial en los subpuntajes del sangrado rectal y la frecuencia de defecación se evaluaron en cada visita del Estudio UC-I y el Estudio UC-II, y se muestran en la Figura 3. Se observaron mejorías significativas respecto del valor inicial tanto en el sangrado rectal como en la frecuencia de defecación en los pacientes tratados con XELJANZ, en comparación con el placebo. La diferencia en el sangrado rectal y la frecuencia de defecación entre el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día y el tratamiento con placebo fueron significativas incluso en la Semana 2, la visita más temprana programada en el estudio, y en cada vista posterior.

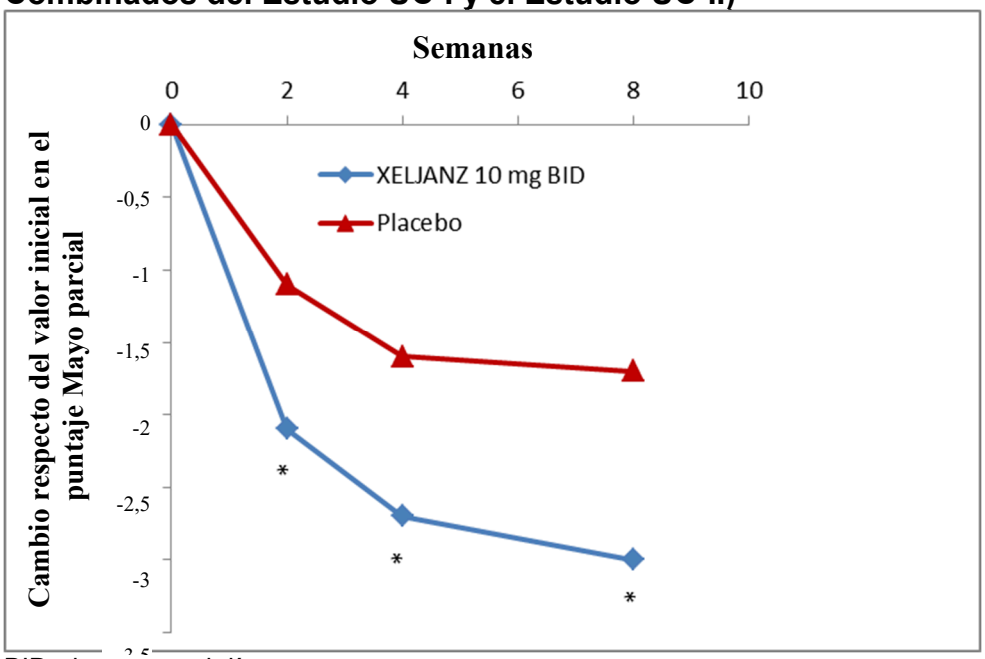
Figura 3. Cambio Respecto del Valor Inicial en los Subpuntajes del Sangrado Rectal y la Frecuencia de Defecación (Estudio UC-I y Estudio UC-II)



BID=dos veces al día
* p<0,001 para XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo

Los cambios respecto del valor inicial en el puntaje Mayo parcial de los datos combinados del Estudio UC-I y el Estudio UC-II se muestran en la Figura 4. Se observaron mejorías significativas respecto del valor inicial en el puntaje Mayo parcial en los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo en cada visita del estudio. Las diferencias en el puntaje Mayo parcial entre el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día y el tratamiento con placebo fueron significativas incluso en la Semana 2, similar al sangrado rectal y la frecuencia de defecación que se observaron en los estudios de inducción individuales.

Figura 4. Cambio Respecto del Valor Inicial en el Puntaje Mayo Parcial (Datos Combinados del Estudio UC-I y el Estudio UC-II)



BID=dos veces al día
* p<0,001 para XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el placebo

Estudio de Mantenimiento (Estudio UC-III)
Un total de 593 pacientes que completaron 8 semanas en 1 de los estudios de inducción y alcanzaron una respuesta clínica ingresaron en el Estudio UC-III; 179 (30,2%) pacientes estaban en remisión en el período inicial del Estudio UC-III. Se re-aleatorizó a los pacientes al tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas, con una proporción 1:1:1 para la asignación a los tratamientos. La reducción de los corticoesteroides era obligatoria para los pacientes que hubieran estado recibiéndolos en el período inicial.

En el período inicial del Estudio UC-III, 289 (48,7%) pacientes estaban en tratamiento con corticoesteroides orales; 265 (44,7%), 445 (75,0%) y 413 (69,6%) pacientes habían fracasado anteriormente en, o resultando intolerantes a el tratamiento con inhibidores del TNF, corticoesteroides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio primario de valoración en el Estudio UC-III era la proporción de pacientes que estuvieran en remisión en la Semana 52. Había 2 criterios secundarios clave de valoración: la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico en la Semana 52 y la proporción de pacientes con remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial del Estudio UC-III.

Los resultados de eficacia del Estudio UC-III basados en los resultados de la endoscopía leídos de forma centralizada se resumen en la Tabla 15. Una proporción significativamente mayor de pacientes tanto en el grupo de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día como en el grupo de tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó los siguientes criterios de valoración en la Semana 52 en comparación con el placebo: remisión, mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial y remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial.

Tabla 15. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios de Valoración de la Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Lectura Centralizada de la Endoscopía)

				Diferencia entre los Tratamientos y Placebo (IC del 95)	
Criterio de valoración	**Placebo**	**XELJANZ 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**	**XELJANZ 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**
	N=198	**N=198**	**N=197**		
Remisión en la Semana 52[a]	11,1%	34,3%	40,6%	23,2%* (15,3; 31,2)	29,5%* (21,4; 37,6)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 52[b]	13,1%	37,4%	45,7%	24,2%* (16,0; 32,5)	32,6%* (24,2; 41,0)
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 52[c]	4,0%	14,6%	16,8%	10,6%** (5,0; 16,2)	12,7%* (6,8; 18,6)
Mantenimiento de la respuesta clínica en la Semana 52[d]	20,2%	51,5%	61,9%	31,3%* (22,4; 40,2)	41,7%* (32,9; 50,5)
Remisión en la Semana 52 entre los pacientes que estuvieron en remisión en el período inicial[a,f]	10,2%	46,2%	56,4%	36,0%* (21,6; 50,3)	46,2%* (31,0; 61,4)
Remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que estuvieron en remisión en el período inicial[e,f]	5,1%	35,4%	47,3%	30,3%* (17,4; 43,2)	42,2%* (27,9; 56,5)

Criterio de valoración	Placebo	XELJANZ 5 mg dos v. al día	XELJANZ 10 mg dos v. al día	XELJANZ 5 mg dos v. al día	XELJANZ 10 mg dos v. al día
	N=101	N=101	N=87		
Remisión libre de corticoesteroides en la Semana 52 entre los pacientes que se trataron con corticoesteroides en el período inicial	10,9%	27,7%	27,6%	16,8% (6,2; 27,5)	16,7% (5,5; 27,9)

[*] p<0,0001.
[**]p<0,001, para XELJANZ frente al placebo.
IC=Intervalo de confianza; N=cantidad de pacientes en el conjunto de análisis.
[a] La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo ≤2 sin ningún subpuntaje individual >1) y un subpuntaje de 0 para el sangrado rectal.
[b] La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).
[c] La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0.
[d] El mantenimiento de la respuesta clínica se definió con base en una disminución ≥3 puntos y ≥30% respecto del puntaje Mayo inicial en el estudio de inducción (UC-I, UC-II), junto con una disminución ≥1 punto en el subpuntaje del sangrado rectal, o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica en el período inicial del Estudio de mantenimiento UC-III.
[e] La remisión sostenida libre de corticoesteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticoesteroides por al menos 4 semanas antes de la visita de la Semana 24 y la de la Semana 52.
[f] N=59 para el placebo, N=65 para XELJANZ 5 mg dos veces al día, N=55 para XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó los siguientes criterios de valoración en la Semana 52 del Estudio UC-III, en comparación con los pacientes que recibieron placebo: remisión, mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa o remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial (Tabla 16). Esta diferencia entre los tratamientos y el placebo fue similar entre XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, la diferencia observada entre los tratamientos respecto del placebo fue numéricamente superior para XELJANZ® 10 mg dos veces al día que para XELJANZ® 5 mg dos veces al día por 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en los criterios primarios y los criterios secundarios clave de valoración.

Tabla 16. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios Primarios y los Criterios Secundarios Clave de Valoración de la Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III, por Subgrupo de Tratamiento con Inhibidores del TNF (Lectura Centralizada de la Endoscopía)

				Diferencia entre los Tratamientos y el Placebo (IC del 95%)	
Criterio de valoración	**Placebo**	**XELJANZ 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**	**XELJANZ 5 mg dos veces al día**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día**
	N=198	**N=198**	**N=197**		
Remisión en la Semana 52[a]					
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)	12,9% (1,6; 24,2)	25,3% (13,5; 37,1)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)	30,7% (20,0; 41,5)	33,2% (22,0; 44,4)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 52[c]					
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)	17,8% (5,8; 29,8)	27,4% (15,4; 39,5)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)	28,8% (17,7; 40,0)	37,2% (25,6; 48,8)
Remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que estuvieron en remisión en el período inicial[d]					
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)	17,5% (-3,8; 38,7)	34,1% (9,8; 58,4)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF[b]	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)	35,2% (19,4; 50,9)	46,1% (28,5; 63,7)

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

[a] La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo ≤2 sin subpuntajes individuales >1) y un subpuntaje de 0 para el sangrado rectal.

[b] Incluidos los pacientes que no se trataron con inhibidores del TNF.

[c] La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

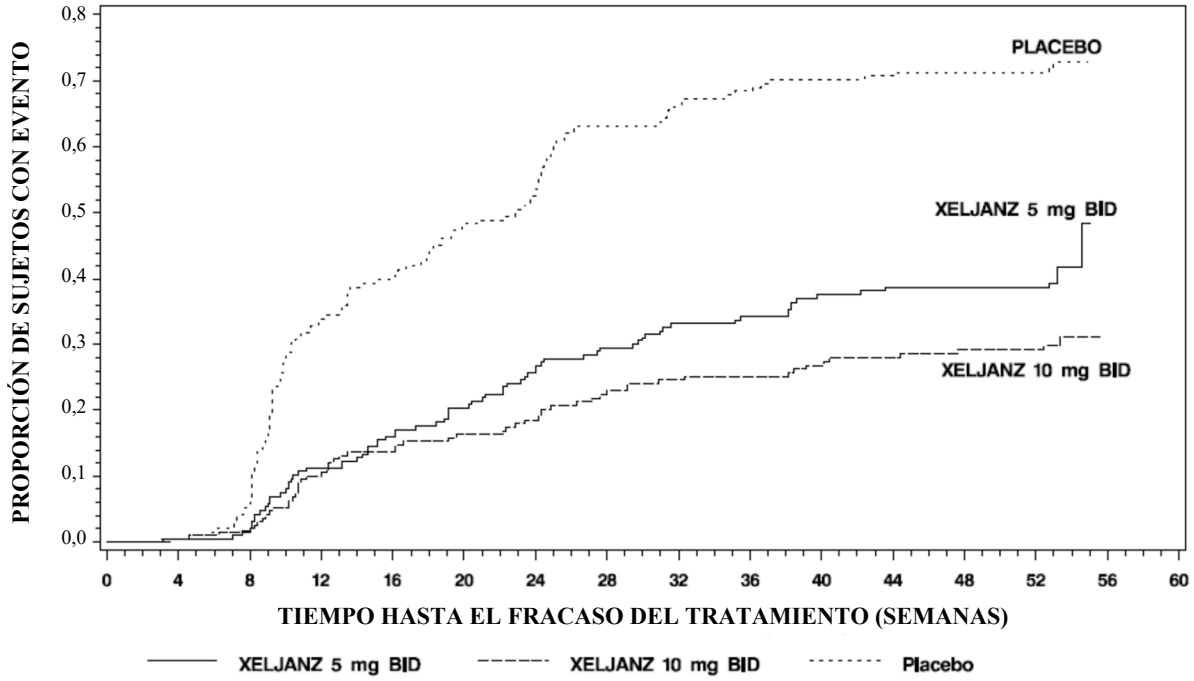
[d] La remisión sostenida libre de corticoesteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticoesteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la Semana 24 y la de la Semana 52.

La proporción de pacientes que cumplieron los criterios para el fracaso del tratamiento con el paso del tiempo en el Estudio de mantenimiento UC-III se muestra en la Figura

5. El fracaso del tratamiento se definió como un aumento de al menos 3 puntos en el puntaje Mayo respecto del valor inicial del estudio de mantenimiento, junto con un aumento de al menos 1 punto en el subpuntaje del sangrado rectal y un aumento de al menos 1 punto en el subpuntaje endoscópico que produzca un subpuntaje endoscópico absoluto de al menos 2 luego de un tratamiento de al menos 8 semanas en el estudio. Se utilizó el subpuntaje endoscópico leído de forma centralizada para determinar el fracaso del tratamiento.

La proporción de pacientes en ambos grupos con XELJANZ® en quienes fracasó el tratamiento fue menor que la del grupo con placebo en cada punto temporal, incluso desde la Semana 8, el primer punto temporal en el que se evaluó el fracaso del tratamiento.

Figura 5. Tiempo Hasta el Fracaso del Tratamiento en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Curvas de Kaplan-Meier)



BID=dos veces al día
p<0,0001 para XELJANZ 5 mg dos veces al día frente al placebo
p<0,0001 para XELJANZ 10 mg dos veces al día frente al placebo

Otros Resultados Relacionados con la Salud

El estado general de salud se evaluó mediante el Formulario Corto de la encuesta del estado de salud (SF-36). En el Estudio de inducción UC-I y el Estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibieron XELJANZ® 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en los puntajes del resumen del componente físico (PCS) y el resumen del componente mental (MCS), y en los 8 dominios del SF-36. En el Estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejoría

en comparación con los pacientes que recibieron placebo en los puntajes del PCS y el MCS, y en los 8 dominios del SF-36, en la Semana 24 y la Semana 52.

El estado de salud relacionado específicamente con la enfermedad se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) en pacientes con colitis ulcerativa. En el Estudio de Inducción UC-I y el Estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en el puntaje total y los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la Semana 8. En el Estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejoría en comparación con los que recibieron placebo en el puntaje total y en los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la Semana 24 y la Semana 52.

Las utilidades del estado de salud se evaluaron mediante el cuestionario EuroQoL de 5 Dimensiones (EQ-5D) en pacientes con colitis ulcerativa. En el Estudio de inducción UC-I, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en el puntaje de utilidad en la Semana 8; en el Estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día no demostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en el puntaje de utilidad en la Semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejoría respecto del valor inicial en comparación con el placebo en los puntajes de las utilidades del estado de salud del EQ-5D en la Semana 24 y la Semana 52.

Se evaluó el Deterioro de la Productividad y la Actividad Laboral (WPAI) mediante el cuestionario de WPAI para la colitis ulcerativa (WPAI-CU) en los pacientes con colitis ulcerativa. En el Estudio de inducción UC-I, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en el presentismo, la pérdida de productividad laboral y los dominios relacionados con el deterioro de las actividades no laborales, pero no en el dominio del absentismo en la Semana 8; en el Estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en el dominio relacionado con el deterioro de la actividad no laboral, pero no en los dominios del absentismo, el presentismo o la pérdida de productividad laboral, en la Semana 8. En el Estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejoría respecto del valor inicial en comparación con los que recibieron placebo en los puntajes del dominio del presentismo y el dominio del deterioro de las actividades no laborales, pero no en los dominios del absentismo y la pérdida de productividad laboral en la Semana 52.

Estudio Abierto de Extensión (Estudio UC-IV)
En el Estudio UC-IV, se inscribió a un total de 944 pacientes y se asignaron al tratamiento con XELJANZ 5 mg dos veces al día (para los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial del Estudio UC-IV) o XELJANZ 10 mg dos veces al día (para todos los demás pacientes que ingresaron en el Estudio UC-IV).

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

Además, 58 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día en el Estudio UC-I o el Estudio UC-II y alcanzaron una respuesta clínica, se les redujo la dosis a XELJANZ 5 mg dos veces al día en el Estudio UC-III, sufrieron un fracaso del tratamiento, y luego se les aumentó la dosis a XELJANZ 10 mg dos veces al día en el Estudio UC-IV. Luego de 2 meses de tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día en el Estudio UC-IV, se alcanzó la remisión y la cura de las mucosas en 20/58 (34,5%) y 24/58 (41,4%) pacientes, respectivamente. En el Mes 12 en el Estudio UC-IV, 25/48 (52,1%) y 29/48 (60,4%) de estos pacientes alcanzaron la remisión y la cura de las mucosas, respectivamente. Asimismo, hubo 65 pacientes que se inscribieron por al menos 1 año antes de la fecha de corte de los datos, de 08 de julio de 2016, en el Estudio UC-IV, luego de haber alcanzado la remisión en el final del Estudio UC-III durante el tratamiento con XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día. En el Mes 12 del Estudio UC-IV, 48/65 (73,8%) de estos pacientes permanecieron en remisión mientras recibían XELJANZ 5 mg dos veces al día.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas.

El perfil farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por absorción rápida (las concentraciones plasmáticas pico se alcanzaron dentro del lapso de 0,5 a 1 hora), eliminación rápida (vida media de ~3 horas) y aumentos proporcionales a las dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones de estado estable se lograron a las 24-48 horas con acumulación insignificante después de la administración dos veces al día.

XELJANZ® XR.
Luego de la administración oral de XELJANZ® XR, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 4 horas y la vida media es de 6 a 8 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en el plazo de 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración una vez al día. El ABC y la C_{max} de tofacitinib en XELJANZ® XR 11 mg administrado una vez al día son bioequivalentes a las de XELJANZ® 5 mg administrado dos veces al día.

Absorción y Distribución.

Tofacitinib se absorbe bien con una biodisponibilidad oral de 74%. La coadministración de XELJANZ® con una comida con alto contenido de grasa no produjo cambios en el ABC aunque la C_{max} se redujo en 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% del tofacitinib en circulación se encuentra unido a proteínas. Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina y no parece unirse a α1-glucoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de manera igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

XELJANZ® XR.

La coadministración de XELJANZ® XR con una comida con alto contenido de grasa no produjo cambios en la ABC aunque la C_{max} aumento en un 27% y el T_{max} se extendió aproximadamente por 1 hora.

Metabolismo y Eliminación.

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

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones posológicas para poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas se proporcionan en la Figura 6.

Farmacocinética en Pacientes con AR.

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los límites extremos del peso corporal (40 kg, 140 kg) fueron similares a los de los pacientes de 70 kg. En pacientes ancianos de 80 años de edad se estimó de <5% más que el ABC con respecto a la edad media de 55 años. En las mujeres se estimó 7% menor con respecto al ABC en comparación con los hombres. Los datos disponibles han demostrado también que no existe ninguna diferencia importante en el ABC de tofacitinib entre pacientes blancos, negros y asiáticos. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que resultó en picos mayores (C_{max}) y valles menores (C_{min}) en las concentraciones en pacientes con menor peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad intersujeto (porcentaje del coeficiente de variación) en el ABC de XELJANZ® se estima de aproximadamente el 27%.

Farmacocinética en Pacientes con Artritis Psoriásica Activa.

El análisis PK poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa indicó que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal [61 kg, 109 kg (percentiles 10 y 90 en el conjunto de datos poblacional)] fue similar a la de un paciente de 83,3 kg. Se calculó que los pacientes ancianos de 80 años tuvieron valores de ABC un 10% más altos en relación con la edad promedio de 50 años. Se calculó que las mujeres tuvieron valores de ABC un 5% más bajos en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no existen mayores diferencias en el ABC de tofacitinib entre pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se calculó que la variabilidad entre sujetos (coeficiente porcentual de variación) en ABC de XELJANZ® es de aproximadamente 32%.

Farmacocinética en Pacientes con Colitis Ulcerativa Activa

El análisis de farmacocinética poblacional en los pacientes con colitis ulcerativa indicó que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib (ABC), con base en la edad, el peso, el sexo ni la raza. La exposición en las mujeres fue un 15% más alta que en los hombres, y los pacientes asiáticos mostraron una exposición un 7,3% más alta que los pacientes no asiáticos. El volumen de distribución aumentó con el peso corporal, y ello llevó a una mayor concentración máxima ($C_{máx}$) y una menor concentración mínima ($C_{mín}$) en los pacientes con menor peso corporal. No obstante, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% del coeficiente de variación) en el ABC de tofacitinib se calcula en aproximadamente un 23% y un 25% con la dosis de 5 mg dos veces al día y la de 10 mg dos veces al día, respectivamente, en los pacientes con colitis ulcerativa.

Insuficiencia Renal.

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

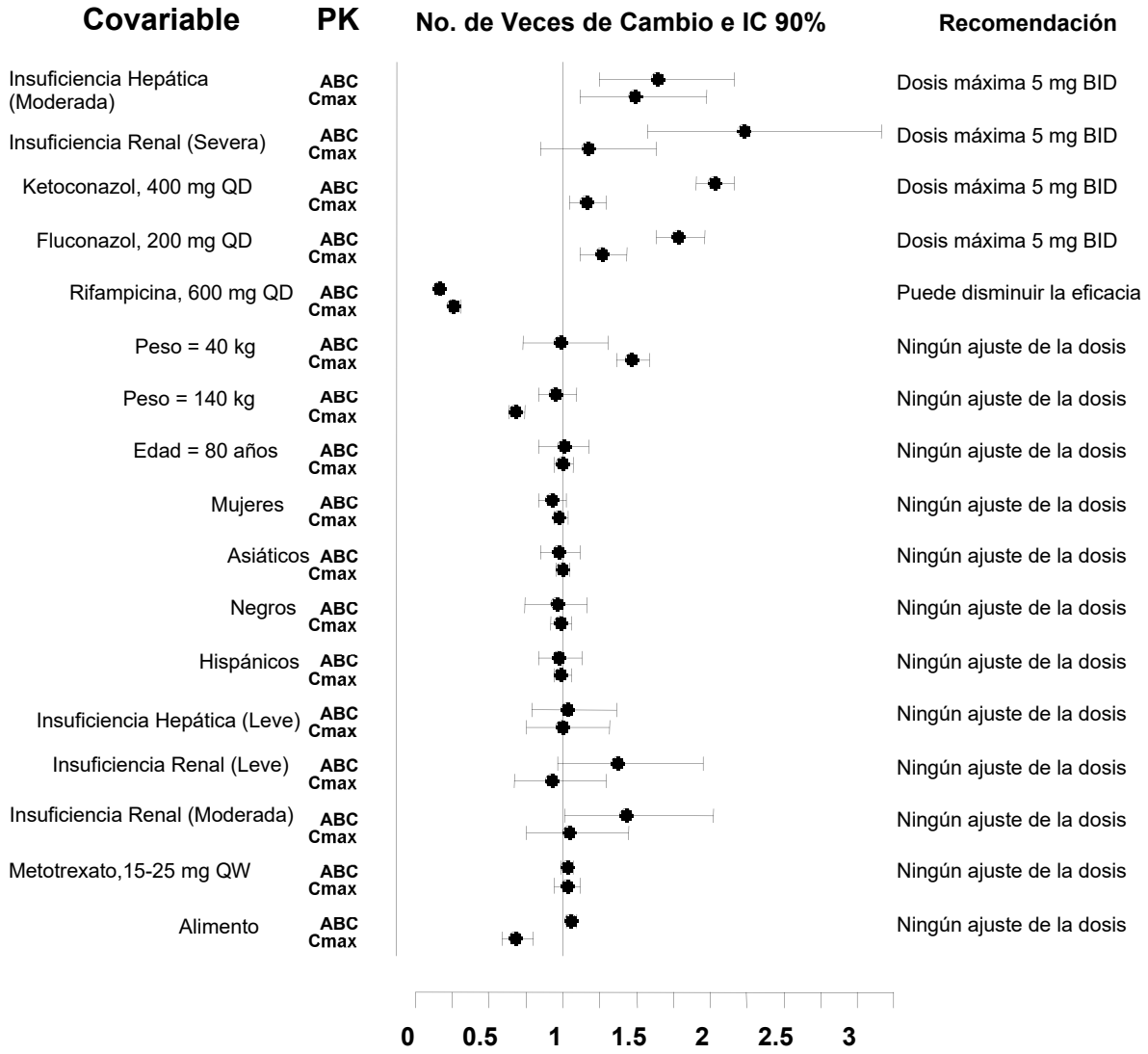
Insuficiencia Hepática.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada presentaron un ABC mayor en 3% y 65%, respectivamente en comparación con las personas sanas. Las personas con una insuficiencia hepática grave no fueron estudiadas *(ver Sección 4.2).*

Población Pediátrica.

La farmacocinética, la seguridad y la eficacia de tofacitinib en pacientes pediátricos no se han establecido.

Figura 6: Recomendación Posológica con Base en los Datos Farmacocinéticos.



Los valores de referencia para las comparaciones de peso, edad, sexo y raza son 70 kg, 55 años, hombres y blancos, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de insuficiencia renal y hepática son personas con función renal y hepática normal, respectivamente; El grupo de referencia para los estudios de interacción medicamentosa y efectos de los alimentos es la administración de tofacitinib solo.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad.

En los estudios preclínicos, se observaron efectos sobre los sistemas inmunitarios y hematopoyéticos que fueron atribuidos a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Los efectos secundarios de la inmunosupresión, como por ejemplo infecciones bacterianas y virales y linfoma se observaron a dosis clínicamente relevantes. Otros hallazgos a dosis muy por encima de la exposición humana incluyen efectos en el hígado, pulmón y sistema gastrointestinal.

Se observó linfoma en 3 de 8 monos adultos y 0 de 14 jóvenes administrados con tofacitinib a 5 mg/kg dos veces al día. La concentración sin efecto adverso observable

para los linfomas fue 1 mg/kg dos veces al día. El ABC del fármaco no unido a proteínas a 1 mg/kg dos veces al día fue 341 ng•h/mL, que es aproximadamente la mitad del ABC del medicamento no unido a proteína a 10 mg dos veces al día y similar al ABC no unido a 5 mg dos veces al día en humanos.

Tofacitinib no es mutagénico o genotóxico con base en los resultados de una serie de pruebas in vitro e in vivo para mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinógeno de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses y en estudios carcinogénicos en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinogénico en los ratones hasta una dosis de 200 mg/kg/día (ABC del fármaco no unido a proteína de ~19 veces el ABC para los humanos a 10 mg dos veces al día). Se observaron en ratas tumores celulares benignos de Leydig: los tumores celulares benignos de Leydig en ratas no están asociados con riesgos de tumores celulares de Leydig en humanos. Se observaron hibernomas (lipomas de tejido adiposo pardo) en ratas hembra a dosis ≥30 mg/kg/día (ABC del fármaco no unido a proteína de ~41 veces el ABC de los humanos a 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembra que recibieron únicamente la dosis de 100 reducida a 75 mg/kg/día (ABC del fármaco no unido a proteína ~94 veces el ABC para los humanos a 10 mg dos veces al día).

Tofacitinib ha demostrado teratogenicidad en ratas y conejos y tiene efectos en las ratas hembras sobre la fertilidad, el parto y el desarrollo peri/postnatal. Tofacitinib no presentó efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad espermática o la concentración de esperma. Tofacitinib se distribuyó en la leche de las ratas lactantes.