



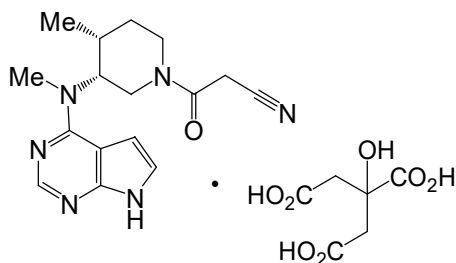
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ[®] XR 11 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 17,771 mg de citrato de tofacitinib que equivalen 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, y el peso molecular de la base libre tofacitinib (CP-690,550) es de 312,4 daltons. La fórmula molecular del citrato de tofacitinib es C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇. A continuación se indica su estructura química.



Excipientes con efecto conocido:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada de XELJANZ[®] XR 11 mg también contiene 152,229 mg de sorbitol.

Para conocer una lista completa de los excipientes, ver Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta de liberación prolongada.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

Toda la información proporcionada en esta sección sobre las indicaciones de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (PsA) y espondilitis anquilosante (EA) activa corresponde a XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día.

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) de moderada a gravemente activa y que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores del curso la enfermedad (FARME).

Artritis Psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

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

4.2. Posología y Método de Administración

XELJANZ[®] XR no ha sido objeto de estudio y su uso debe evitarse en combinación con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales antiCD20, antagonistas de IL-17, antagonistas IL-12/IL23, anti-integrinas, moduladores de coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Si un paciente desarrolla una infección seria, se debe interrumpir el tratamiento con XELJANZ[®] XR hasta que se haya controlado la infección.

Método de Administración

XELJANZ[®] XR se administra vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas XELJANZ[®] XR deben tragarse enteras e intactas. No se deben machacar, partir ni masticar.

Posología para la Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] XR puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARME no biológicos.

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

Las tabletas recubiertas de liberación prolongada de XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día han demostrado equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con las tabletas recubiertas de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día. Toda la información incluida 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 contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Posología para Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de XELJANZ[®] XR es de 11 mg administrados una vez al día en combinación con FARME sintéticos convencionales (csFARME).

Las tabletas recubiertas de liberación prolongada de XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día han demostrado exposición equivalente (ABC y C_{máx}) con las tabletas recubiertas de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día. Toda la información incluida en esta sección para la indicación de artritis psoriásica 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).

Posología para Espondilitis anquilosante

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

Las tabletas recubiertas de liberación prolongada de XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día han demostrado exposición equivalente (ABC y C_{máx}) con las tabletas recubiertas de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día. Toda la información incluida en esta sección para la indicación de espondilitis anquilosante 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).

Cambio de XELJANZ[®] tabletas recubiertas a XELJANZ[®] XR tabletas recubiertas de liberación prolongada para las posologías de artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

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

Ajustes de Dosis Debido a Alteraciones en los Resultados de Laboratorio (ver Sección 4.4)

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

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR en pacientes con un recuento de linfocitos menor que 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de Dosis por Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos (ver Advertencias y Precauciones [Sección 4.4])	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥500	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con XELJANZ [®] XR.

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1.000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de Dosis por Neutropenia

Recuento Absoluto Bajo de Neutrófilos (RAN) (ver Advertencias y Precauciones [Sección 4.4])	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN >1.000	Mantenga la dosis.
RAN 500-1.000	En el caso de una reducción persistente en este rango, reduzca la dosis o interrumpa la dosificación de XELJANZ [®] XR hasta que el RAN sea >1.000. Para los pacientes que reciben XELJANZ [®] XR 11 mg una vez al día, interrumpa la administración de XELJANZ [®] XR. Cuando RAN es >1.000, reanude XELJANZ [®] XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con XELJANZ [®] XR.

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

Tabla 3: Ajustes de Dosis por Anemia

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

Poblaciones Especiales

Deterioro Renal

Si la dosis es de XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con deterioro renal severo es XELJANZ[®] XR 11 mg cada dos días (ver Secciones 4.4 y 5.2). A continuación, se proporcionan las recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La posología de XELJANZ[®] XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo (incluyendo, pero no limitado a, aquellos sometidos a hemodiálisis) (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ[®] XR es de 11 mg cada dos días en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo, pero no limitado a, los pacientes sometidos a hemodiálisis) (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro Hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Si la dosis es de XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con deterioro hepático moderado es de XELJANZ[®] XR 11 mg cada dos días.

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

Artritis Reumatoide

En pacientes con deterioro hepático leve no se requiere ajuste de la dosis. XELJANZ[®] XR no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. La posología de XELJANZ[®] XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve. XELJANZ[®] XR no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. La dosis recomendada de XELJANZ[®] XR es 11 mg cada dos días en pacientes con deterioro hepático moderado (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante que Reciben Inhibidores de la Enzima 3A4 del Citocromo P450 (CYP3A4) y la Enzima 2C19 del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

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

Artritis Reumatoide

La dosis de XELJANZ[®] XR no debería exceder 11 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis de XELJANZ[®] XR no debería exceder 11 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan lugar tanto a una inhibición moderada de CYP3A4 como a una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ[®] XR es de 11 mg cada dos días en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada XELJANZ[®] XR es de 11 mg cada dos días en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado tanto una inhibición moderada de CYP3A4 como una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4)

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

Pacientes de Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la posología en pacientes de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de XELJANZ[®] XR en niños, desde neonatos hasta <18 años.

4.3. Contraindicaciones

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

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

Hipersensibilidad al principio activo o excipientes de la fórmula.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Infecciones Serias

Se informaron infecciones serias y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben inmunomoduladores, incluidos los FARMES biológicos y XELJANZ[®]. Entre las infecciones serias más comunes con XELJANZ[®] que se informaron se incluyen neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. Entre las infecciones causadas por organismos oportunistas, se informaron tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias, criptococos, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatómico, infección por citomegalovirus, infecciones causadas por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han tenido la enfermedad diseminada en lugar de localizada, y los pacientes con artritis reumatoide a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponerlos a infecciones. También se pueden producir otras infecciones serias, que no se informaron en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis).

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

No se debe iniciar la administración de XELJANZ[®] XR en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una infección seria u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Se debe controlar a los pacientes rigurosamente a fin de detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ[®] XR. Se debe interrumpir el tratamiento con XELJANZ[®] XR si un paciente desarrolla una infección seria, una infección causada por un organismo oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ[®] XR debe someterse a una evaluación diagnóstica rápida y completa que sea adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y se debe controlar al paciente rigurosamente.

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

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

Tuberculosis

Se debe evaluar y analizar a los pacientes y someterlos a pruebas para detectar alguna infección latente o activa antes y durante la administración de XELJANZ® XR, de acuerdo con las directrices correspondientes.

Los pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicrobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ® XR.

También se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de la administración de XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado y en los pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

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

Reactivación Viral

La reactivación viral se ha informado con el tratamiento con FARME, y se han observado casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con XELJANZ® XR. En un gran estudio aleatorizado de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). Se han informado casos poscomercialización de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el efecto de XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes que dieron

positivo en las pruebas de la hepatitis B o C. Las pruebas de detección de la hepatitis viral se deben realizar conforme a las directrices clínicas antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

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

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes tratados con XELJANZ® XR en ensayos clínicos y en reportes poscomercialización. En un gran estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o inhibidores del TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Sección 5.1). Muchos de estos eventos de EP fueron serios y tuvieron como resultado la muerte. En este estudio, los eventos de EP se reportaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (ver Secciones 4.8 y 5.1).

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

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

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluyendo infarto de miocardio)

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

Neoplasia Maligna y Trastorno Linfoproliferativo (Excepto Cáncer Cutáneo No Melanomatoso [CCNM])

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

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

Se observaron linfomas en pacientes tratados con XELJANZ[®] XR y en pacientes tratados con XELJANZ[®] en un gran estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver Sección 5.1). Si bien los pacientes con artritis reumatoide, particularmente los que tienen una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma que la población general (hasta varias veces), el papel de XELJANZ[®] XR es incierto.

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

Se observaron otras neoplasias malignas en los estudios clínicos y en el entorno de poscomercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, y cáncer de páncreas.

Se desconoce el rol del tratamiento con XELJANZ[®] XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

A continuación, se presentan las recomendaciones relacionadas con el cáncer cutáneo no melanomatoso (CCNM).

Artritis Reumatoide

En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluyendo CCNM), entre ellas 5 linfomas en 26 pacientes a quienes se administraba XELJANZ[®]/XELJANZ[®] más FARME, en comparación con 0 neoplasias malignas

(excluidos los CCNM) en pacientes del grupo de placebo/placebo más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo de adalimumab, 1 en 1 paciente del grupo de metotrexato. Se trató a 3.800 pacientes (3.942 pacientes-años (PY) de observación) con XELJANZ[®] por períodos de como máximo 2 años, mientras que 681 pacientes (203 pacientes-años de observación) recibieron tratamiento con placebo durante 6 meses como máximo y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) recibieron tratamiento con adalimumab durante 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de neoplasias malignas y linfoma fue de 0,66 eventos y 0,13 eventos cada 100 pacientes-años, respectivamente, en los grupos de XELJANZ[®].

En la población de seguridad a largo plazo (4.867 pacientes), en los estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias malignas (excluyendo CCNM) y linfoma fue de 0,97 eventos y 0,09 eventos cada 100 pacientes-años, respectivamente, lo que es coherente con la tasa observada en el período controlado.

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

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, se diagnosticaron 3 neoplasias malignas (excluyendo CCNM) en 474 pacientes (298 pacientes-años de observación) en tratamiento con XELJANZ[®] más FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) (6 a 12 meses de exposición), en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más FARMEsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más FARMEsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de neoplasias malignas (excluyendo CCNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años en los grupos con XELJANZ[®] que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad comprendida por los 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 y en el estudio de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluyendo CCNM) fue de 0,63 pacientes con eventos cada 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

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

Cáncer Cutáneo No Melanomatoso

Se informaron casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (CCNM) en pacientes tratados con XELJANZ[®] XR. También se reportaron CCNMs en un gran estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento de los CCNMs en general, incluyendo carcinomas cutáneos de células escamosas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF (ver Sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CCNM en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CCNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda

un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer cutáneo (ver Tabla 4 en Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales

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

XELJANZ[®] XR se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Fracturas

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

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

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

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

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad al medicamento en pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] XR. Algunos eventos fueron serios. Varios de estos eventos se produjeron en pacientes con antecedentes de varias alergias. Si se produce una

reacción de hipersensibilidad seria, suspenda inmediatamente el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la posible causa o causas de la reacción.

Parámetros de laboratorio

Linfocitos

Los recuentos de linfocitos <500 células/mm³ estaban relacionados con una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ[®] XR. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos, ver Sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ[®] estuvo relacionado con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2.000 células/mm³) en comparación con el placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR en los pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, RAN <1.000 células/mm³). Para los pacientes que toman XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día que presentan un RAN persistente de 500 células/mm³ a 1.000 células/mm³, interrumpa la dosificación de XELJANZ[®] XR hasta que el RAN sea >1.000 células/mm³. En los pacientes que presentan un recuento absoluto confirmado de neutrófilos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ[®] XR. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (ver Secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina

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

Lípidos

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

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

Vacunas

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas de microbios vivos atenuados a pacientes que reciben XELJANZ[®] XR. Se recomienda no administrar de manera concurrente vacunas de microbios vivos atenuados con XELJANZ[®] XR. Se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con todos los programas de vacunación según las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] XR. El intervalo entre la administración de vacunas de microbios vivos atenuados y el inicio de la terapia con tofacitinib debe ser el estipulado en las directrices vigentes sobre vacunación respecto de los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estas directrices, si se administra la vacuna de microbios vivos atenuados contra zóster, esta se debe administrar solamente a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a los que son seropositivos en la prueba del virus de la varicela-zóster. La vacunación se debe efectuar al menos 2 semanas antes pero preferentemente 4 semanas antes de comenzar a administrar agentes inmunomoduladores tales como tofacitinib.

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

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

En un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide sobre la administración de metotrexato de base, se evaluaron las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización con una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización se efectuó entre 2 y 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el herpes zóster, quienes recibieron tofacitinib y placebo mostraron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio de los anticuerpos IgG VZV de 2,11 veces ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y de 1,74 ante placebo dos veces al día; aumento de IgG VZV $\geq 1,5$ veces en el 57% de quienes recibieron tofacitinib y en el 43% de quienes recibieron placebo; cambio medio del aumento de células formadoras de manchas del inmunoensayo ligado a enzimas de manchas para linfocitos T contra VZV de 1,5 veces ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1,29 ante placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y más.

En este estudio, un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna del virus de la varicela-

zóster 16 días después de la vacunación. El paciente no había sido infectado previamente con el virus de la varicela, como se ve por la falta de antecedentes de infección de varicela y sin anticuerpos contra la varicela al inicio. Se discontinuó la administración de tofacitinib y el paciente se recuperó después de un tratamiento con dosis estándares de medicamentos antivirales. Una prueba posterior demostró que este paciente tuvo respuestas robustas a la varicela por parte de los linfocitos T y los anticuerpos contra la varicela aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no a las 2 semanas después de la vacunación, como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de XELJANZ[®] XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo. En la Sección 4.2 se proporcionan las recomendaciones específicas del ajuste de dosis para cada indicación.

En ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ[®] XR en pacientes que al inicio tenían valores de aclaramiento de creatinina (estimados con la ecuación de Cockcroft-Gault) <40 mL/min (ver Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de XELJANZ[®] XR no debe exceder 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado. En la Sección 4.2 se proporcionan las recomendaciones específicas del ajuste de dosis para cada indicación.

XELJANZ[®] XR no debe administrarse a pacientes con deterioro hepático severo (ver Sección 4.2). En ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ[®] XR en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva de VHB o VHC.

Combinación con Otros Tratamientos

Artritis Reumatoide

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

Artritis Psoriásica

XELJANZ[®] XR no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse en pacientes con artritis psoriásica activa en combinación con FARMES biológicos como los antagonistas del TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de un aumento del riesgo de infección.

No se ha estudiado la administración de XELJANZ[®] XR en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 4 en los ensayos clínicos de XELJANZ[®] XR.

Espondilitis anquilosante

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

General

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ[®] XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente (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 prolongada.

4.5. Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Interacciones que Afectan la Administración de XELJANZ[®] XR

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

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

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no ejerció efecto alguno en la PK de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una sola dosis de tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib un 79% y 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 17%. No se estudió la administración combinada de varias dosis de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Posibilidad de que XELJANZ[®] XR Influencien en la farmacocinética (FC) de Otros Medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales enzimas del CYP metabolizadoras de medicamento humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que exceden en 80 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio total de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* se confirmaron mediante un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no mostraba cambios en la FC de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se coadministra con tofacitinib.

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

Estos datos *in vitro* indican que el potencial de tofacitinib para inhibir transportadores como la glucoproteína P, los polipéptidos que transportan aniones orgánicos, los transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos a concentraciones terapéuticas es también bajo.

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

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

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

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

Población Pediátrica

Los estudios de interacción farmacológica se realizaron solamente en adultos.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de XELJANZ[®] XR en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos y ejerce efectos en ratas sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri y posnatal (ver Sección 5.3). Como medida de precaución, el uso de XELJANZ[®] XR durante el embarazo está contraindicado (ver Sección 4.3).

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

Tofacitinib se secretó en la leche de ratas lactantes (ver Sección 5.3). Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche humana. Como medida de precaución, el uso de XELJANZ[®] XR durante la lactancia está contraindicado (ver Sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Maquinarias

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

4.8. Reacciones Adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios doble ciego, controlados, multicéntricos de distintas duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I a VI; ver Sección 5.1). En estos estudios, se asignó aleatoriamente y se trató a 3.200 pacientes con monoterapia de XELJANZ[®] 5 mg dos veces por día (616 pacientes) o 10 mg dos veces por día (642 pacientes) y con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con FARME (incluyendo metotrexato).

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

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

Se trató un total de 6.194 pacientes (estudios de fase 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) con cualquier dosis de XELJANZ[®], con una duración media de 3,13 años, y se acumularon 19.405,8 pacientes-años de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ[®].

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

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

Artritis Psoriásica

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

El estudio PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a csFARME y que no habían recibido tratamiento previo con un FARME biológico inhibidor del TNF (TNFi). El estudio PsA-I incluyó un período de 3 meses controlado con

placebo y también incluyó la administración de adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El estudio PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada al menos a un TNFi aprobado. El estudio PsA-II incluyó un período de 3 meses controlado con placebo. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de un csFARME [la mayoría recibió metotrexato (78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, los pacientes se aleatorizaron y trataron con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ[®] (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes con 65 años o más y a 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

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

De los 783 pacientes (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 por 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento por un año o más, de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante

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

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

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

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

Experiencia de Ensayos Clínicos

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

Artritis Reumatoide

En el caso de la artritis reumatoide, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ[®] como monoterapia o en combinación con FARME) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier tipo de reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego, controlados con placebo o con metotrexato fue del 3,8% en los pacientes a quienes se administró XELJANZ[®] y del 3,2% en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más comunes que causaron la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía.

Artritis Psoriásica

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

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

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

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

Espondilitis anquilosante

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

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia (AR, PsA y EA)^a

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
Infecciones e Infestaciones	Nasofaringitis	7,1 (Común)	8,0 (Común)	6,7 (Común)
	Infección del tracto urinario	4,9 (Común)	2,6 (Común)	0,7 (Poco común)
	Bronquitis	4,4 (Común)	3,6 (Común)	-
	Herpes zóster	3,3 (Común)	1,0 (Común)	-
	Influenza	2,2 (Común)	1,2 (Común)	3,7 (Común)
	Sinusitis	2,1 (Común)	2,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Faringitis	2,0 (Común)	2,6 (Común)	0,7 (Poco común)
	Neumonía	1,4 (Común)	0,6 (Poco Común)	-
	Infección viral	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
	Herpes simple	0,7 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
Gastroenteritis viral	0,2	0,6	-	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
		(Poco común)	(Poco común)	
	Celulitis	0,8 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-
	Pielonefritis	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
	Diverticulitis	0,2 (Poco común)	-	-
	Tuberculosis	0,2 (Poco común)	-	-
	Sepsis	0,09 (Rara)	-	-
	Artritis bacteriana ^b	0,07 (Rara)	-	-
	Meningitis criptocócica ^c	-	-	-
	Infección micobacteriana atípica ^c	-	-	-
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^c	-	-	-
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^c	-	-	-
	Encefalitis ^c	-	-	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Fascitis necrotizante ^c	-	-	-
	Bacteriemia ^c	-	-	-
	Bacteriemia estafilocócica ^c	-	-	-
	Neumonía neumocócica ^c	-	-	-
	Urosepsis	0,02 (Rara)	-	-
	Tuberculosis diseminada	0,02 (Rara)	-	-
	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	0,02 (Rara)	-	-
	Neumonía bacteriana	0,02 (Rara)	-	-
	Infección por citomegalovirus	-	-	-
Neoplasia benigna, maligna y no específica (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Anemia	2,7 (Común)	0,7 (Poco común)	-
	Leucopenia	0,8 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Neutropenia	0,6 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-
	Linfopenia	0,4 (Poco común)	-	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al fármaco ^e	0,9 (Poco común)	0,9 (Poco común)	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia	0,8 (Poco común)	0,6 (Poco Común)	-
	Dislipidemia	1,1 (Común)	0,9 (Poco común)	-
	Deshidratación	0,2 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	1,0 (Común)	0,7 (Poco común)	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5,3 (Común)	5,8 (Común)	1,5 (Común)
	Parestesia	0,6 (Poco común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
Trastornos vasculares	Hipertensión	4,7 (Común)	2,6 (Común)	2,2 (Común)
	Tromboembolismo venoso ^f	0,3 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,6 (Común)	1,2 (Común)	1,5 (Común)
	Disnea	0,7 (Poco común)	1,0 (Común)	-
	Congestión sinusal	0,5 (Poco común)	-	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,3 (Común)	4,1 (Común)	4,5 (Común)
	Náusea	4,1 (Común)	3,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Dispepsia	2,7 (Común)	1,7 (Común)	1,5 (Común)
	Vómito	2,1 (Común)	0,4 (Poco común)	-
	Dolor abdominal	1,7 (Común)	1,9 (Común)	-
	Gastritis	1,8 (Común)	1,2 (Común)	-
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,6 (Poco común)	0,4 (Poco común)	0,7 (Poco común)
	Erupción	1,9 (Común)	1,3 (Común)	-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	0,7 (Poco común)	1,1 (Común)	0,0 -
	Prurito	0,5 (Poco común)	0,3 (Poco común)	0,7 (Poco común)
	Eritema	0,3 (Poco común)	0,9 (Poco común)	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	2,9 (Común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Inflamación articular	0,5 (Poco común)	0,4 (Poco común)	0,7 (Poco común)
	Tendinitis	0,4 (Poco común)	-	-
	Dolor musculoesquelético	0,8 (Poco común)	0,6 (Poco común)	-
Sistemas generales y reacciones en el sitio de administración	Edema periférico	2,4 (Común)	1,2 (Común)	-
	Fatiga	1,1 (Común)	1,7 (Común)	2,2 (Común)
	Pirexia	1,4 (Común)	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)
Investigaciones	Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea	3,5 (Común)	3,9 (Común)	0,7 (Poco común)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas	Proporción de Incidencia (%) AR (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) PsA (Categoría de frecuencia)	Proporción de Incidencia (%) EA (Categoría de frecuencia)
	Aumento de peso	2,2 (Común)	1,2 (Común)	0,7 (Poco común)
	Aumento de la gama-glutamil transferasa	1,4 (Común)	1,0 (Común)	1,5 (Común)
	Aumento de colesterol en sangre	0,7 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-
	Aumento de lipoproteínas de baja densidad	0,3 (Poco común)	-	-
	Aumento de enzimas hepáticas	0,9 (Poco común)	-	-
	Aumento de creatinina en sangre	0,7 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
	Aumento en las transaminasas	0,6 (Poco común)	0,1 (Poco común)	1,5 (Común)
	Prueba de función hepática anormal	0,2 (Poco común)	0,1 (Poco común)	-
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Esguince de ligamento	0,6 (Poco común)	0,7 (Poco común)	-
	Contractura muscular	0,4 (Poco común)	0,3 (Poco común)	-

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

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

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

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

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

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

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

Infecciones en General

Artritis Reumatoide

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

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

La tasa total de infecciones con XELJANZ[®] en la población de seguridad a largo plazo a toda exposición (total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En el caso de pacientes en monoterapia (en total, 1.750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En el caso de pacientes con FARME como tratamiento de base (en total, 3.117), las tasas fueron 41,0 y 50,3 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

Artritis Psoriásica

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

Las infecciones informadas con más frecuencia en el período de 3 meses controlado con placebo fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día,

respectivamente) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,0% y 4,7% en el grupo con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

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

Espondilitis anquilosante

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

Infecciones Serias

Artritis Reumatoide

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

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

En la población de seguridad a largo plazo a toda exposición compuesto por estudios clínicos de fase 2 y Fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas totales de infecciones serias fueron de 2,4 pacientes y 3,0 pacientes con eventos cada 100 pacientes-años en los grupos tratados con XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Entre las infecciones serias más comunes informadas con XELJANZ se cuentan neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se informaron casos de infecciones oportunistas (ver Sección 4.4).

De los 4.271 pacientes que se inscribieron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años y más, incluidos 85 pacientes de 75 años y más. La frecuencia de infecciones serias entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 años y más fue más alta que en los pacientes menores de 65 años. Como hay una incidencia mayor de infecciones en la población de pacientes de edad avanzada en general, debe tenerse precaución cuando se trata a estos pacientes.

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

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 de 6 meses y de 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos 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 cada 100 pacientes-años para los pacientes tratados con XELJANZ®. La infección seria informada con más frecuencia con XELJANZ® fue neumonía.

Espondilitis anquilosante

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

Reactivación viral

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

Tromboembolismo Venoso

Artritis Reumatoide

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

Estudios finalizados de artritis reumatoide

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

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

En la población de seguridad a largo plazo, que incluye la exposición durante los estudios aleatorizados y controlados finalizados y los estudios de extensión abiertos a largo plazo, las IR (IC del 95%) de la EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día fueron de 0,12 (0,06, 0,22) y 0,13 (0,08, 0,21) pacientes con eventos cada 100 PY, respectivamente; las IR (IC del 95%) de la TVP fueron de 0,17 (0,09, 0,27) y 0,15 (0,09, 0,22) pacientes con eventos cada 100 PY, respectivamente.

Artritis Psoriásica

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

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

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

Espondilitis anquilosante

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

Experiencia Clínica en Pacientes con Artritis Reumatoide No Tratados Previamente con Metotrexato

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

Pruebas de Laboratorio

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

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

Artritis Reumatoide

Linfocitos

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

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

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes de las dosis combinadas

de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. No hubo disminuciones confirmadas en los RAN por debajo de 500 células/mm³ observadas en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la ocurrencia de infecciones serias.

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

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide

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

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

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

En la parte controlada del estudio de monoterapia de fase 3, con FARME como tratamiento de base (0 a 3 meses), (Estudios II a V, ver Sección 5.1), se observaron aumentos de ALT >3 x LSN en un 0,9%, 1,24% y 1,14% de pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de AST >3 x LSN en un 0,72%, 0,50% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y de 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

Lípidos

Los aumentos de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ[®] en los ensayos clínicos controlados, doble ciego, de artritis reumatoide. Los aumentos se observaron en este punto temporal y se mantuvieron estables a partir de entonces.

Artritis Reumatoide

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

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo con XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día al mes 12 y aumentó un 16% en el grupo de 5 mg de XELJANZ[®] dos veces al día y el 19% en el grupo de 10 mg de XELJANZ[®] dos veces al día al mes 24.
- La media del colesterol HDL aumentó un 17% en el grupo con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo con XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día al Mes 12 y aumentó un 19% en el grupo de 5 mg de XELJANZ[®] dos veces al día y el 20% en el grupo de 10 mg de XELJANZ[®] dos veces al día al mes 24.

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

En la artritis reumatoide, la media de las proporciones colesterol LDL/colesterol HDL y de apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permanecieron básicamente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

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

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

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día.

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

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

JAK1 ocasionará la atenuación de la señalización mediante citocinas proinflamatorias adicionales, tales como IL-6 e interferones del tipo I. A exposiciones más altas, la inhibición de la señalización de eritropoyetina podría ocurrir a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico

En los pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con XELJANZ[®] de como máximo 6 meses estuvo relacionado con disminuciones dependientes de la dosis en los linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+ circulantes, y las reducciones máximas estimadas ocurrieron aproximadamente en el plazo de 8 a 10 semanas después del inicio del tratamiento. Estos cambios, en general, se resolvieron dentro de las 2 a 6 semanas de la discontinuación del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ[®] se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T y subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) circulantes fueron pequeños e incoherentes.

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

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

Después del tratamiento con XELJANZ[®] en pacientes con artritis reumatoide, se observaron rápidas disminuciones de la proteína C reactiva (PCR) sérica y se mantuvieron durante toda la dosificación. Los cambios observados en la PCR durante el tratamiento con XELJANZ[®] no se revierten completamente en el plazo de 2 semanas después de la interrupción, lo que indica una duración más larga de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

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

Seguridad Clínica

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

en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado. A continuación, se presentan los resultados de los datos de seguridad finales del estudio sobre eventos seleccionados.

Mortalidad

Las tasas de incidencia (IR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) para la mortalidad por todas las causas de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ[®] (que combinan los grupos de tratamiento con 5 mg dos veces al día y con 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,50 (0,33, 0,74), 0,80 (0,57, 1,09), 0,65 (0,50, 0,82) y 0,34 (0,20, 0,54) eventos cada 100 pacientes-año (PY, por sus siglas en inglés), respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ[®] fue de 1,49 (0,81, 2,74), 2,37 (1,34, 4,18) y 1,91 (1,12, 3,27), respectivamente.

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

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

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

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

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

Infecciones

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

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

Las IR (IC del 95%) para infecciones oportunistas para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ[®] (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,76 (0,54, 1,04), 0,91 (0,66, 1,22), 0,84 (0,67, 1,04) y 0,42 (0,26, 0,64) pacientes con eventos cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ[®] fue de 1,82 (1,07, 3,09), 2,17 (1,29, 3,66) y 1,99 (1,23, 3,22), respectivamente. La mayoría de las infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento con XELJANZ[®] fueron infecciones oportunistas por herpes zóster; también se reportó un número limitado de eventos con tuberculosis. Excluyendo las infecciones oportunistas por herpes zóster y tuberculosis, las IR (IC del 95%) para todas las demás infecciones oportunistas para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ[®] (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02, 0,20), 0,14 (0,06, 0,30), 0,11 (0,05, 0,20) y 0,06 (0,01, 0,17) pacientes con eventos cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ[®] fue de 1,30 (0,29, 5,82), 2,40 (0,62, 9,29) y 1,84 (0,51, 6,59), respectivamente.

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

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

Los datos de un estudio de seguridad no intervencionista posterior a la aprobación que evaluó tofacitinib en pacientes con AR de un registro (US Corrona) mostró que se observó una tasa de incidencia de infección grave numéricamente más alta para las tabletas recubiertas de liberación prolongada de 11 mg administradas una vez al día que para las tabletas recubiertas de 5 mg administradas dos veces al día. Las tasas de incidencia brutas (IC del 95 %) (es decir, no ajustadas

por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93, 5,69) y 2,78 (1,74, 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71. (3,08, 6,91) y 2,79 (2,01, 3,77) pacientes con eventos por 100 pacientes- años en los grupos de tabletas recubiertas de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y tabletas recubiertas de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos no ajustado fue de 1,30 (IC del 95 %: 0,67, 2,50) a los 12 meses y de 1,93 (IC del 95 %: 1,15, 3,24) a los 36 meses para la dosis de 11 mg en tabletas recubiertas de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg en tabletas recubiertas dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con eventos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y tiempo de seguimiento limitado disponible en el grupo de dosis de 11 mg en tabletas recubiertas de liberación prolongada una vez al día después de 24 meses.

Tromboembolismo

Tromboembolismo Venoso

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

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

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

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

este estudio. Teniendo en cuenta los datos y las limitaciones generales de este análisis exploratorio de biomarcadores post hoc, la utilidad de la monitorización del dímero D es limitada en el contexto de la mitigación del riesgo para eventos de TEV.

Tromboembolismo Arterial

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

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE), incluyendo infarto de miocardio

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

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

Neoplasias Malignas Excluyendo CCNM

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

Las IR (IC del 95%) para el linfoma para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, todos los grupos de XELJANZ[®] (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24), 0,09 (0,04, 0,17) y 0,02 (0,00, 0,10) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día,

XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ[®] fue de 3,99 (0,45, 35,70), 6,24 (0,75, 51,86) y 5,09 (0,65, 39,78), respectivamente.

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

CCNM

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

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

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

Perforaciones Gastrointestinales

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

Fracturas

Las IR (IC del 95%) para fracturas para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ[®] (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,79 (2,34, 3,30), 2,87 (2,40, 3,40), 2,83 (2,50, 3,19) y 2,27 (1,87, 2,74) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg

dos veces al día y todos los XELJANZ[®] fue de 1,23 (0,96, 1,58) 1,26 (0,97, 1,62) y 1,24 (0,99, 1,55) respectivamente.

Pruebas de laboratorio

Pruebas de enzimas hepáticas

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

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

Lípidos

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

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

Eficacia Clínica

Artritis Reumatoide

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

La eficacia y la seguridad de XELJANZ[®] se evaluaron en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos efectuados en pacientes >18 años con artritis reumatoide diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR). Los pacientes tuvieron al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en la aleatorización (4 articulaciones inflamadas y dolorosas para el estudio II). Se administró XELJANZ[®] 5 mg o 10 mg dos veces al día como monoterapia (Estudio I) y en combinación con FARME (Estudio II) en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a esos medicamentos, y en combinación con MTX en pacientes que tuvieron ya sea una respuesta inadecuada a MTX (Estudio III y Estudio IV) o en los que la eficacia fue inadecuada o que no tuvieron tolerancia a, al menos, un agente biológico inhibidor del TNF aprobado (Estudio V).

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

El estudio II fue un estudio de 12 meses donde 792 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un FARME no biológico recibieron XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al tratamiento con FARME de base (excluidos los tratamientos con inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina). En la visita del mes 3, los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo que no respondieron se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día. Al final del mes 6, todos los pacientes tratados con placebo se cambiaron al segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y las tasas de DAS28-4 (ESR) <2,6 en el mes 6.

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

El estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis programado en el año 1, donde 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX recibieron XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al MTX de base. Los pacientes con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta ACR20 al Mes 6, el cambio medio respecto del valor inicial en la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) al Mes 6, el HAQ-DI al mes 3 y el DAS28-4 (ESR) <2,6 al Mes 6.

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

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

Respuesta Clínica

Respuesta de ACR

En la Tabla 5 se presentan los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ[®] que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, II, IV, V y VI. En todos los estudios, los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg o de 10 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas al Mes 3 y al Mes 6 frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los tratados con MTX en el Estudio VI).

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

En el Estudio VI, (Tabla 5), la diferencia respecto del MTX en ambos grupos con tofacitinib para lograr tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue estadísticamente significativa en todos los puntos temporales ($p \leq 0,0001$). Tofacitinib, administrado como monoterapia en pacientes no tratados previamente con MTX mejoró de manera significativa los signos y síntomas de la AR en comparación con MTX. La eficacia observada con tofacitinib se mantuvo hasta el Mes 24.

En los estudios I, II y V, se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR20 frente al placebo en el 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[®] con una dosis de 10 mg dos veces al día generalmente presentaron tasas de respuesta más altas en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día. En el estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción que tuvo una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y el DAS28-4 (ESR) $< 2,6$ en el mes 6. Los datos correspondientes a estos resultados primarios fueron 51,5; 52,6; 47,2 y 28,3%; -0,55; -0,61; -0,49 y -0,24; y el 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para el grupo de 5 mg de XELJANZ[®] dos veces al día, el grupo de 10 mg de XELJANZ[®] dos veces al día, el grupo de 40 mg de adalimumab administrado vía subcutánea semana por medio y el grupo de placebo, respectivamente. Las tasas de respuestas ACR70 al Mes 6 correspondientes a un criterio de valoración secundario preespecificado de los grupos tratados con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron significativamente más altas que las respuestas de los pacientes tratados con adalimumab: 19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza o el estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición fue rápido (tan pronto como la Semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando con la duración del tratamiento. Al igual que con la respuesta ACR total 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 de manera coherente desde el periodo inicial, e incluyen: recuentos de articulaciones dolorosas e inflamadas; evaluación global del paciente y del médico; puntajes del índice de discapacidad; evaluación del dolor y PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otro FARME en todos los estudios.

Respuesta DAS28-4 (ESR)

Los pacientes de los estudios de fase 3 tenían una media de la puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS28-4[ESR]) de 6,1 a 6,7 al inicio. Se observaron reducciones significativas en la DAS28-4(ESR) respecto de los valores iniciales (mejoría media) de 1,8 a 2,0 y de 1,9 a 2,2 en los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (de 0,7 a 1,1) a los 3 meses. A los 6 meses, la proporción de pacientes que lograron una remisión clínica DAS28 (DAS28-4(ESR) <2,6) en los Estudios II, III y IV fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ[®] (del 6% al 9% y del 13% al 16%, respectivamente) comparada con la de pacientes tratados con placebo, del 1% al 3%. En el Estudio III, los porcentajes de pacientes que lograron una DAS28-4(ESR) < 2,6 observada para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día y adalimumab al sexto mes fueron del 6,2%, 12,5%, 6,7%, respectivamente.

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

Tabla 5: Proporción de Pacientes con Respuesta ACR

Estudio I: Pacientes con Respuestas Inadecuadas a FARME				
Índice 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
ACR20	Mes 3	27	60	66
	Mes 6	NA	69	71
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	13	31	37
	Mes 6	NA	42	47
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	6	15	20
	Mes 6	NA	22	29
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio II: Pacientes con Respuesta Inadecuadas a los FARME, Más Comúnmente MTX				
Índice de Respuesta (%)	Tiempo	Placebo N = 157	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día FARME(s) N = 311	XELJANZ [®] 10 mg FARME(s) N = 309
ACR20	Mes 3	27	56	65
	Mes 6	31	53	58
	Mes 12	NA	51	57
ACR50	Mes 3	10	27	34
	Mes 6	13	34	37
	Mes 12	NA	33	43

ACR70	Mes 3	2	8	14
	Mes 6	3	13	16
	Mes 12	NA	19	26
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
Índice 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
ACR20	Mes 3	27	56	66
	Mes 6	25	51	62
	Mes 12	NA	49	56
	Mes 24	NA	41	50
ACR50	Mes 3	8	29	36
	Mes 6	8	32	44
	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	29	40
ACR70	Mes 3	3	11	17
	Mes 6	1	15	22
	Mes 12	NA	19	27
	Mes 24	NA	17	26
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
Índice 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
ACR20	Mes 3	24	42	48
	Mes 6	NA	52	55
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	8	27	28
	Mes 6	NA	37	30
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	2	14	11
	Mes 6	NA	16	16
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio VI: No Tratado Previamente con MTX				
Índice de Respuesta (%)	Tiempo	MTX N = 184	Monoterapia con XELJANZ® 5 mg Dos Veces al Día N = 369	Monoterapia con XELJANZ® 10 mg Dos Veces al Día N = 394
ACR20	Mes 3	52	70	78
	Mes 6	51	71	76
	Mes 12	51	68	72
	Mes 24	42	64	64
ACR50	Mes 3	20	40	50
	Mes 6	27	47	56
	Mes 12	34	50	56
	Mes 24	28	49	49
ACR70	Mes 3	5	20	27
	Mes 6	12	25	38
	Mes 12	15	29	38
	Mes 24	15	34	38

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

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

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

Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a 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
Cantidad de articulaciones dolorosas (0-68)	Periodo inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor ^a	Periodo inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación global del paciente ^a	Periodo inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^b	Periodo inicial	1,31	1,41	1,39
	Mes 3	1,19	1,00	0,84
Evaluación global 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 a Inhibidores del 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
Cantidad de articulaciones dolorosas (0-68)	Periodo inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Periodo inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor ^a	Periodo inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38
Evaluación global del paciente ^a	Periodo inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^b	Periodo inicial	1,63	1,60	1,50
	Mes 3	1,44	1,20	1,10

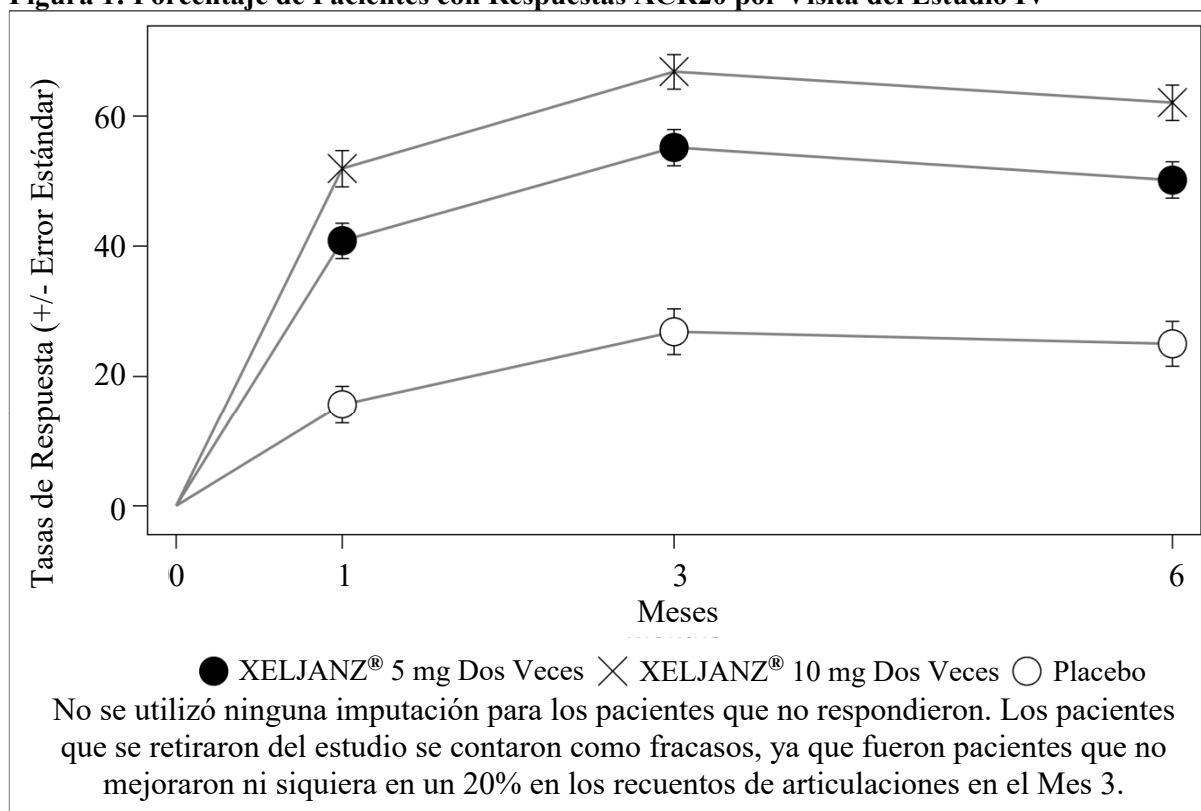
Evaluación global del médico ^a	Periodo inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
PCR (mg/L):	Periodo inicial	16,7	19,3	15,7
	Mes 3	18,2	6,2	4,8

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

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

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

Figura 1: Porcentaje de Pacientes con Respuestas ACR20 por Visita del Estudio IV



Respuesta Radiográfica

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

En el estudio IV, XELJANZ® 10 mg dos veces al día más MTX de base causaron una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ®

más MTX mostraron efectos similares en la progresión media del daño estructural (no significativos estadísticamente). El análisis de la erosión y el puntaje de JSN fueron coherentes con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

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

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

	Estudio IV				
	Placebo + MTX N = 139 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 277 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día + MTX Diferencia Media Respecto del Placebo ^b (IC)	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 290 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día + MTX Diferencia Media Respecto del Placebo ^b (IC)
mTSS ^c Periodo inicial Mes 6 Mes 12	33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	- -0,3 (-0,7; 0,0) -0,6 (-1,3; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	- -0,4 (-0,8; 0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
Puntaje de erosión ^c Periodo inicial 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)
Puntaje de JSN ^c Periodo inicial 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)

^aDE = Desviación Estándar.

^bDiferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de XELJANZ[®] menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos de los meses 6 y 12 son el cambio medio respecto del valor inicial

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

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el Mes 6, en comparación con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg o XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, respectivamente, ambos significativos en comparación con el MTX.

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

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

^aDE = Desviación Estándar.

^bDiferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de XELJANZ[®] menos MTX (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos de los meses 6 y 12 son el cambio medio respecto del valor inicial

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

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

Tabla 9: Cambio Medio respecto de los Valores Iniciales en el HAQ-DI

Estudio I: Pacientes con Respuestas Inadecuadas a FARME				
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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,19	-0,50**	-0,57**	
Estudio II: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME				
	Placebo FARME N = 147	XELJANZ[®] 5 mg Dos Veces al Día + FARME N = 292	XELJANZ[®] 10 mg Dos Veces al Día + FARME N = 292	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,21	-0,46**	-0,56**	
Estudio III: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N = 98	XELJANZ[®] 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 188	XELJANZ[®] 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 185	Adalimumab 40 mg QOW + MTX N = 190
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,24	-0,55**	-0,61**	-0,49**
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N = 146	XELJANZ[®] 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 294	XELJANZ[®] 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 300	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,15	-0,40 ^b	-0,54	
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
	Placebo N = 118	XELJANZ[®] 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 117	XELJANZ[®] 10 mg Dos Veces al Día + MTX N = 125	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,18	-0,43**	-0,46**	
Estudio VI: No Tratados Previamente con MTX: Monoterapia				
	Placebo + MTX N = 171	Monoterapia con XELJANZ[®] 5 mg Dos Veces al Día N = 355	Monoterapia con XELJANZ[®] 10 mg Dos Veces al Día N = 381	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,47	-0,75**	-0,85**	

^a Punto temporal de eficacia primaria

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

** p <0,0001, XELJANZ[®] frente a placebo + MTX/FARME.

Los resultados se obtuvieron a partir de un modelo lineal longitudinal con cambio respecto del periodo inicial como variable dependiente y tratamiento, periodo inicial, visita y región como efectos fijos, y paciente como efecto aleatorio. IC = intervalo de confianza, FAS = conjunto de todos los análisis, MC = mínimos cuadrados, N = cantidad de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = cada dos semanas, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad

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

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

La mejoría en el sueño se evaluó con las escalas de resumen de los índices I y II de problemas del sueño de la medición del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS-sueño) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron XELJANZ[®] 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en ambas escalas en comparación con el placebo en los estudios II, III y IV. En los estudios III y IV, las mejorías medias en ambas escalas se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

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

Durabilidad de las Respuestas Clínicas

La durabilidad del efecto se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI media y DAS28-4(ESR) media en los tres estudios de fase 3 de la RI (respuesta inadecuada) a FARME de una duración de al menos un año. La eficacia en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib se mantuvo hasta el final de los estudios. También se proporciona indicio de la persistencia de la eficacia con el tratamiento con tofacitinib de como máximo 6 años obtenida de los datos de un gran estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios de seguimiento a largo plazo de hasta 8 años, abiertos, finalizados.

Artritis Psoriásica

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

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ[®] para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con artritis psoriásica incluyó 2 ensayos de confirmación aleatorizados, controlados con placebo,

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

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

El estudio PsA-II fue un ensayo clínico de 6 meses en 394 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a por lo menos 1 TNFi aprobado (66%, 19% y 15% tuvieron una 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, secuencia de tratamiento de placebo a XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día o secuencia de tratamiento de placebo a XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento de base con FARMEsc. En la visita del Mes 3, los pacientes con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis predeterminada de XELJANZ[®] 5 mg o 10 mg dos veces al día, como en el estudio PsA-I.

Respuesta Clínica

Signos y síntomas

En el Mes 3, los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg o 10 mg dos veces al día presentaron tasas de respuesta más altas ($p \leq 0,05$), en comparación con placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio PsA-I y para ACR20, ACR50 en el Estudio PsA-II; las tasas de respuesta ACR70 también fueron más altas para XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día o XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, en comparación con placebo en el Estudio PsA-II, a pesar de que las diferencias frente a placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 10). El examen de edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad inicial y subtipo de artritis psoriásica no identificó diferencias en la respuesta a

XELJANZ[®]. La cantidad de pacientes con artritis mutilante fue muy pequeña como para permitir una evaluación significativa.

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

Grupo de Tratamiento	Porcentaje de Pacientes						
	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARMES Sintéticos Convencionales ^c (Sin Tratamiento Previo con TNFi)				Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi ^d		
		Estudio PsA-I			Estudio PsA-II		
	Placebo	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día	Adalimumab 40 mg SC Cada 2 Semanas	Placebo	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día
N ^a	105	107	104	106	131	131	132
ACR20							
Mes 3	33%	50%*	61%*	52%*	24%	50%*	47%*
Mes 6	NA ^b	59%	67%	64%	NA	60%	49%
Mes 12	NA	68%	70%	60%	- ^c	-	-
ACR50							
Mes 3	10%	28%*	40%*	33%*	15%	30%*	28%*
Mes 6	NA	38%	46%	42%	NA	38%	30%
Mes 12	NA	45%	48%	41%	-	-	-
ACR70							
Mes 3	5%	17%*	14%*	19%*	10%	17%	14%
Mes 6	NA	18%	32%	30%	NA	21%	14%
Mes 12	NA	23%	31%	29%	-	-	-

^a N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados

^b NA = No aplicable, ya que los datos del tratamiento con placebo no están disponibles luego del Mes 3 debido al cambio desde el placebo

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

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

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

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

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

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

Grupo de Tratamiento	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintéticos Convencionales (Sin Tratamiento Previo con TNFi)				Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi		
	Estudio PsA-I				Estudio PsA-II		
	Placebo	XELJANZ® 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ® 10 mg Dos Veces al Día	Adalimumab 40 mg SC c/2s	Placebo	XELJANZ® 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ® 10 mg Dos Veces al Día
N en el Período Inicial	105	107	104	106	131	131	132
Componente ACR ^a							
Cantidad de articulaciones dolorosas/adoloridas (0-68)	20,6	20,5	20,3	17,1	19,8	20,5	25,5
Período Inicial	14,6	12,2	9,9	10,8	15,1	11,5	14,5
Mes 3							
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	11,5	12,9	11,7	9,8	10,5	12,1	12,8
Período Inicial	7,1	6,3	4,3	4,0	7,7	4,8	6,1
Mes 3							
Evaluación del paciente sobre el dolor provocado por la artritis ^b	53,2	55,7	54,4	50,7	54,9	56,4	59,5
Período Inicial	44,7	34,7	28,5	32,5	48,0	36,1	38,1
Mes 3							
Evaluación general del paciente sobre la artritis ^b	53,9	54,7	53,6	50,6	55,8	57,4	58,5
Período Inicial	44,4	35,5	29,8	32,9	49,2	36,9	38,8
Mes 3							
HAQ-DI ^c	1,11	1,16	1,08	1,10	1,25	1,26	1,37
Período Inicial	0,95	0,81	0,71	0,75	1,09	0,88	1,03
Mes 3							
Evaluación General del Médico sobre la Artritis ^b	53,8	54,6	55,2	50,5	53,7	53,5	55,8
Período Inicial	35,4	29,5	23,6	26,3	36,4	27,0	25,6
Mes 3							
PCR (mg/L)	10,4	10,5	8,1	14,3	12,1	13,8	15,0
Período Inicial	8,60	4,02	2,68	3,10	11,44	7,72	7,25
Mes 3							

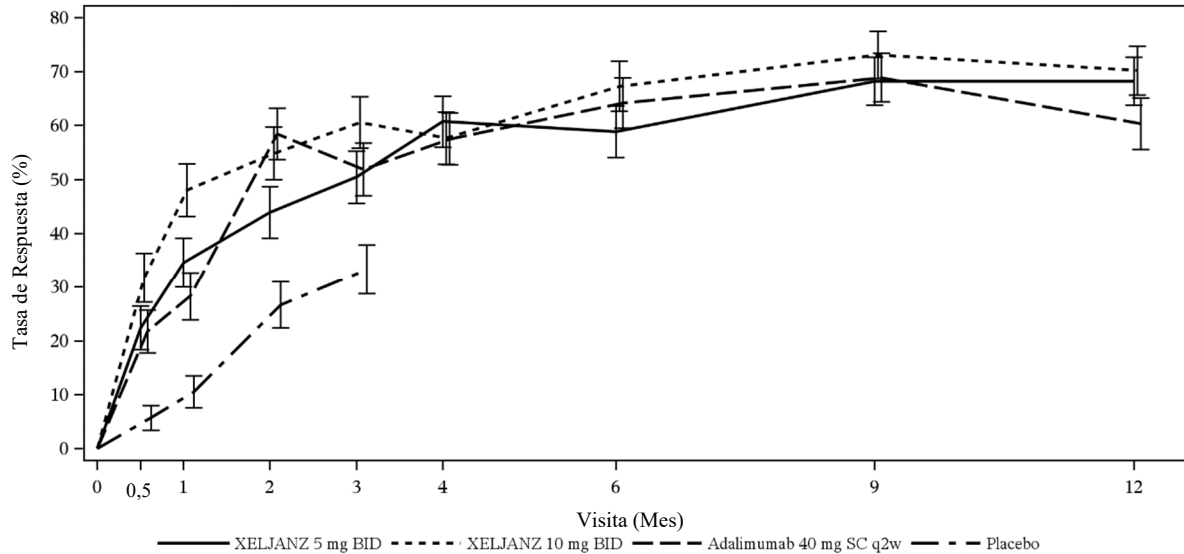
^a Los datos que se muestran son el valor medio en el período inicial y en el Mes 3

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

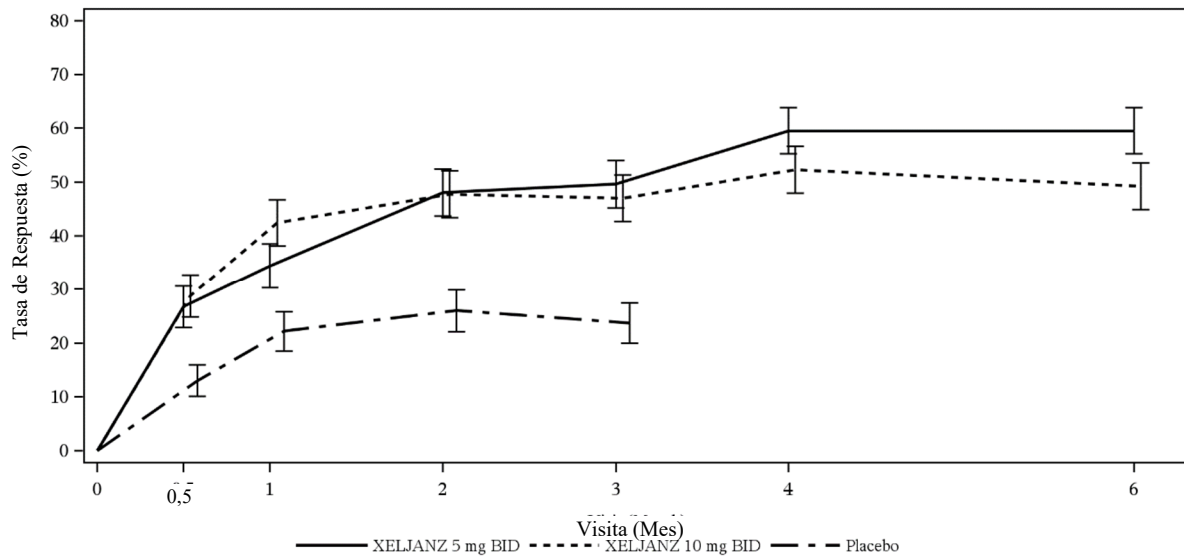
^c HAQ-DI = Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; categorías: vestimenta y arreglo personal, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades

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

Figura 2: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita
a) Hasta el Mes 12 en el Estudio PsA-I



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



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

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

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

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

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

En el Estudio PsA-I, se produjo resolución de entesitis en el Mes 3 en el 33,3%; 40,6%, 47,4% y 21,5% de los pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas y placebo, respectivamente. En el estudio PsA-II, se produjo resolución de entesitis en el Mes 3 en el 39,8%; 32,3% y 21,5% de los pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

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

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

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

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

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

Función Física

La mejoría en la función física se midió mediante el HAQ-DI. Los pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día o XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría ($p \leq 0,05$) desde el período inicial en el funcionamiento físico, en comparación con el placebo en el Mes 3 (Tabla 12). La mejoría del HAQ-DI desde el período inicial en los pacientes tratados con XELJANZ se mantuvo o mejoró hasta el Mes 6 (Estudios PsA-I y PsA-II) y el Mes 12 (Estudio PsA-I).

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

Grupo de Tratamiento	Cambio Medio de los Mínimos Cuadrados desde el Período Inicial en HAQ-DI: Diferencia respecto del Placebo				
	Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintéticos Convencionales ^b (Sin Tratamiento Previo con TNFi)			Pacientes con Respuesta Inadecuada a TNFi ^c	
	Estudio PsA-I			Estudio PsA-II	
	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día	Adalimumab 40 mg SC c/2s	XELJANZ [®] 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ [®] 10 mg Dos Veces al Día
N ^a	107	104	106	129	132
Mes 3	-0,17*	-0,22*	-0,20*	-0,25*	-0,22*

^a N es la cantidad total de pacientes en el análisis estadístico

^b Respuesta inadecuada a por lo menos un FARME sintético convencional (FARMEsc) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad

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

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

La tasa de respuesta a HAQ-DI (la respuesta se define como una disminución desde el período inicial de $\geq 0,35$) en el Mes 3 en los Estudios PsA-I y PsA-II fue de 53% y 50%, respectivamente, en pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, de 55% y 41%, respectivamente, en pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día, de 31% y 28%, respectivamente, en pacientes

en tratamiento con placebo y de 53% en pacientes en tratamiento con adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (solamente Estudio PsA-I).

Otros Resultados Relacionados con la Salud

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

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

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

Respuesta Radiográfica

En el Estudio PsA-I, la progresión del daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente mediante el puntaje Total del Método Sharp Modificado por Van der Heijde (mTSS) y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el período inicial mayor que 0,5) se evaluó en el Mes 12. En el Mes 12, el 96%, 95% y 98% de los pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas, respectivamente, no presentaron una progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el período inicial igual o menor que 0,5).

Espondilitis anquilosante

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

Ensayo confirmatorio (Estudio AS-I)

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

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

Respuesta clínica

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

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

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

* Controlado por Error de tipo I.

** p < 0,0001.

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

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

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

	Placebo (N=136)		XELJANZ® 5 mg dos veces al día (N=133)		Diferencia con el placebo (IC del 95%)
	Línea Base (promedio)	Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)	Línea Base (promedio)	Semana 16 (Cambio de LSM desde la línea de base)	
-Inflamación (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Puntuación BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* Controlado por Error de tipo I.

** p < 0,0001.

^a Medido en una escala de calificación numérica con 0 = inactivo o sin dolor, 10 = dolor muy activo o muy intenso.

^b Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath medido en una escala de calificación numérica con 0 = fácil y 10 = imposible.

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

^d Puntuación total del índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath.

^e Índice de metrología de la espondilitis anquilosante de Bath.

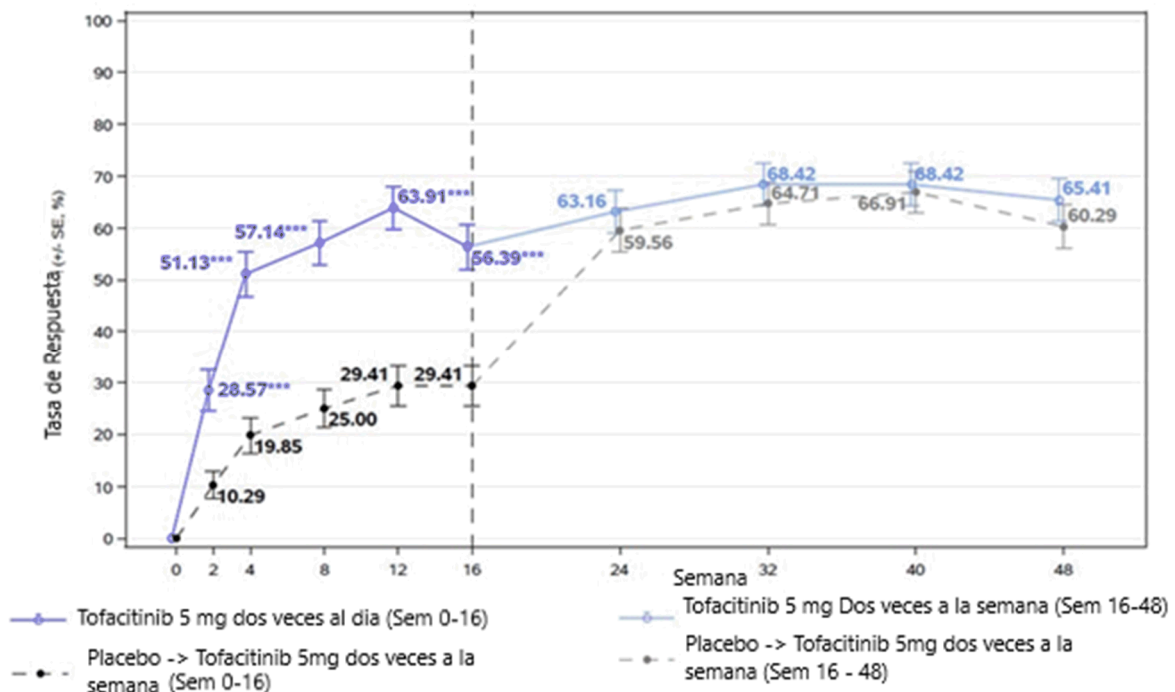
^f Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

^g Puntuación de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante con proteína C reactiva.

LSM = media de mínimos cuadrados

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

Figura 3: Respuesta ASAS20 a través del tiempo hasta la semana 48, Estudio AS-I



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

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

SE=error estándar.

Los pacientes con datos faltantes fueron tratados como no respondedores.

Otros resultados relacionados con la salud

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

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

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

El perfil FC de XELJANZ[®] se caracteriza por una rápida absorción (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 0,5 a 1 hora), rápida eliminación (vida media de ~3 horas) y aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas con una acumulación despreciable después de la administración dos veces al día.

XELJANZ[®] XR

Después de la administración oral de XELJANZ[®] XR, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 4 horas, y la vida media es alrededor de 6 a 8 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en el plazo de 48 horas con una acumulación insignificante después de la administración una vez al día. El ABC y la $C_{\text{máx}}$ 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 y tiene una biodisponibilidad oral del 74% después de la administración de XELJANZ[®]. La administración de XELJANZ[®] XR junto con una comida rica en grasas no produjo cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib fue administrado sin tener en cuenta la comida.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente, el 40% de tofacitinib en circulación se une a las proteínas. Tofacitinib se une predominantemente a

la albúmina, y parece que no se une a α 1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de manera igualitaria entre los glóbulos rojos y el plasma.

XELJANZ XR

La coadministración de XELJANZ[®] XR 11 mg junto con una comida rica en grasas no produjo cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó el 27% y 19% respectivamente. El $T_{\text{máx}}$ se prolongó por aproximadamente 1 hora.

Metabolismo y Eliminación

El 70% de los mecanismos de eliminación de tofacitinib corresponden al metabolismo hepático y el 30% a la excreción renal del medicamento primario. El metabolismo de tofacitinib está principalmente mediado por CYP3A4, con una contribución menor de CYP2C19. En un estudio en humanos con marcación radiactiva, más del 65% de la radiactividad circulante total lo representó el medicamento inalterado, y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos; cada uno representó menos del 8% de la radiactividad total. Se observaron todos los metabolitos en especies de animales y se pronostica que tienen $\leq 10\%$ de la potencia del tofacitinib para la inhibición de JAK1/3. No se detectó indicio alguno de estereo-conversión en muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula primaria. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para la resistencia a múltiples medicamentos (MDR) 1, pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/1B3 o el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1/3, ni una proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP) en concentraciones de importancia clínica.

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de dosificación para las poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas se incluyen en la Figura 4.

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

Farmacocinética en Pacientes con AR

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

Farmacocinética en Pacientes con Artritis Psoriásica Activa

Los análisis de la farmacocinética poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa indicaron que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal [61 kg, 109 kg (10.º y 90.º percentil en el conjunto de datos de la población)] fueron similares a aquellos de un paciente de 83,3 kg. Se estimó que los pacientes de edad avanzada de 80 años tienen un ABC un 10% más alto en relación con la edad media de 50 años. Se estimó que las mujeres tienen un ABC un 5%

más bajo en comparación con los hombres. Los datos disponibles también muestran que no hay diferencias importantes en el ABC de tofacitinib entre pacientes blancos, negros y asiáticos. Se estima que la variabilidad entre sujetos (porcentaje del coeficiente de variación) en el ABC de XELJANZ® es de aproximadamente 32%.

Farmacocinética en pacientes con espondilitis anquilosante activa

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

Deterioro Renal

Los pacientes con deterioro renal leve, moderado y severo tuvieron un ABC un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver Sección 4.2). En pacientes con enfermedad renal en estado terminal, la contribución de la diálisis para la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

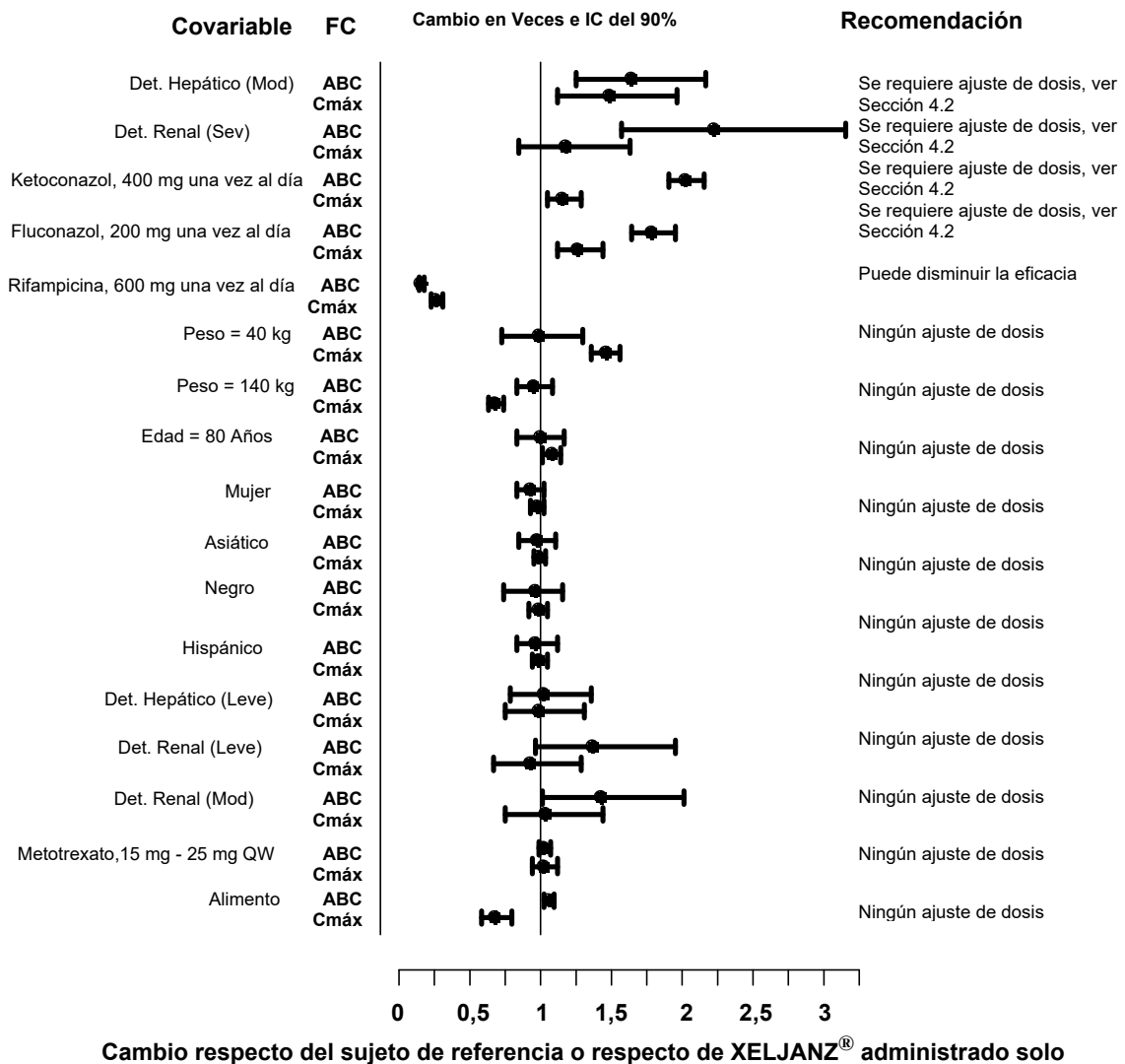
Deterioro Hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve y moderado tuvieron un ABC un 3% y 65% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. Los pacientes con deterioro hepático severo no fueron objeto de estudio (ver Sección 4.2).

Población Pediátrica

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

Figura 4: XELJANZ® XR* Recomendación sobre la Dosificación Basada en los Datos Farmacocinéticos



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

Nota: Los grupos de referencia de los datos sobre deterioro renal y hepático son sujetos con funcionamiento renal y hepático normales, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios sobre interacciones medicamentosas y el efecto de los alimentos es la administración de XELJANZ® solo; Mod = moderado; sev = severo; det = deterioro

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

5.3. Datos No Clínicos de Seguridad

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

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

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

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

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

Se demostró que tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos y, en las ratas, produce efectos sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos en la fertilidad de los machos, la motilidad ni la concentración del esperma. Tofacitinib se secreta en la leche de ratas lactantes. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, los efectos relacionados con tofacitinib en el sistema inmunitario fueron similares a los de animales adultos. No hubo efectos relacionados con tofacitinib en el sistema reproductivo o el desarrollo óseo en machos o hembras.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Núcleo: sorbitol, hidroxietilcelulosa, copovidona, estearato de magnesio

Recubrimiento: acetona, metanol, acetato de celulosa (tipo 398-10), hidroxipropilcelulosa (grado EF)

Color de la tableta: opadry rosado 03K140024, agua purificada

Impresión: opacode negro, alcohol isopropílico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de Validez

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

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a de 30 °C.

“Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

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

No hay requisitos especiales.

6.6. Presentaciones Comerciales

Frasco con 14 tabletas recubiertas de liberación prolongada e inserto

Frasco con 30 tabletas recubiertas de liberación prolongada e inserto

Muestra Médica: Frasco con 30 tabletas recubiertas de liberación prolongada e inserto

Fabricado por: Viatrix Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito - Ecuador

LLD_Ecu_CDSv36.0_07May2024_v1