



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

**Título del Documento de Producto:** Tofacitinib  
**Fecha de la CDS reemplazada** 26 de Enero de 2018  
**Fecha efectiva** 20 de Agosto de 2021  
**Versión CDS:** 29.0

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

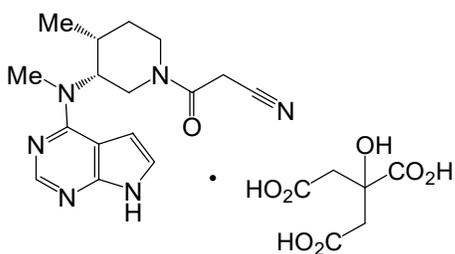
XELJANZ® 10 mg tabletas recubiertas.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

#### XELJANZ.

Cada tableta recubierta de 10 mg contiene 16,155 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 10 mg de la base libre de tofacitinib.

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



#### *Excipientes con efecto conocido:*

Cada tableta de XELJANZ® 10 mg contiene también 125,135 mg de lactosa monohidratada.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA.**

#### **XELJANZ®.**

Tableta recubierta de liberación inmediata, redonda, color azul con Pfizer a un lado de la tableta y JKI 10 al otro lado.

### **4. DATOS CLÍNICOS.**

#### **4.1. Indicaciones Terapéuticas.**

##### **Colitis Ulcerativa**

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

#### **4.2. Posología y métodos de administración.**

##### **Posología.**

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

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

##### **Método de Administración.**

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

##### **Posología en Colitis Ulcerativa**

La dosis recomendada de XELJANZ® para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas seguido de 5 mg o 10 mg administrados dos veces al día para el mantenimiento dependiendo de la respuesta terapéutica.

Dos tabletas de XELJANZ® de 5 mg son bioequivalentes a una tableta de XELJANZ® 10 mg y pueden ser usadas como alternativa a una tableta de XELJANZ® de 10 mg.

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

### **Cambio de tabletas XELJANZ® a tabletas XELJANZ® XR**

Los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ® XR 22 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 10 mg.

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

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

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

**Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.**

<b><u>Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Administración (Sección 4.4))</u></b>	
<b>Valor de Laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento de linfocitos $\geq 500$ .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos $< 500$ (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ®

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

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.**

<b><u>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Administración (Sección 4.4))</u></b>	
<b>Valor de Laboratorio</b>	<b>Recomendación</b>

<b>(células/mm<sup>3</sup>)</b>	
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para disminuciones persistentes en este rango, reduzca la dosis de XELJANZ® o interrumpa la dosificación de XELJANZ® hasta que el RAN sea > 1000.  Para los pacientes que reciben XELJANZ® 10 mg dos veces al día, reduzca la dosis a XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Cuando el RAN sea > 1000, aumentar a XELJANZ® 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ®

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

**Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.**

<b>Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Administración (Sección 4.4))</b>	
<b>Valor de Laboratorio (g/dL)</b>	<b>Recomendación</b>
Disminución de $\leq 2$ g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de $> 2$ g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

### **Poblaciones Especiales.**

#### *Insuficiencia Renal.*

Si la dosis de XELJANZ® es 10 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es XELJANZ® 5 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). A continuación, se proporcionan recomendaciones específicas para cada indicación.

#### *Colitis ulcerativa*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, pero no limitado a, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos

veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia Hepática.*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Si la dosis de XELJANZ® es de 10 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

#### *Colitis Ulcerativa*

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

#### *Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19)*

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., Ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis recomendada de XELJANZ® es 5 mg una vez al día.

#### *Colitis ulcerativa*

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

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

### Pacientes con Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

### Pacientes Adultos Mayores (≥65 años).

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

### Población Pediátrica.

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

## **4.3. Contraindicaciones.**

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

## **4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.**

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa es aplicable a XELJANZ® 10 mg dos veces al día.

## **Infecciones Serias.**

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, infección de las vías urinarias, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se reportaron con XELJANZ®, se incluyen la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, ciptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y los pacientes con artritis reumatoide a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias

que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

En un gran estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS, por sus siglas en Inglés) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento dependiente de la dosis de infecciones graves en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver Sección 5.1). Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

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

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

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

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

### **Tuberculosis.**

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

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

El tratamiento antituberculoso debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculoso en un paciente específico.

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

### **Reactivación Viral.**

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster).

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de poscomercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. En un gran estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver sección 5.1).

Se desconoce el impacto de XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

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

### **Tromboembolismo venoso**

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ® en ensayos clínicos y en informes post comercialización. En un gran

PASS aleatorizado 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 un inhibidor del TNF. Estos eventos de EP fueron graves y algunos dieron lugar a la muerte. En pacientes tratados con tofacitinib, se observó un aumento dependiente de la dosis de los episodios de embolia pulmonar (EP) en comparación con el inhibidor del TNF (ver sección 5.1). Los eventos de EP se notificaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que tomaban tofacitinib en comparación con otros estudios del programa de tofacitinib (ver Secciones 4.8 y 5.1).

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

Evalúe a los pacientes en busca de factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Utilice XELJANZ® con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo (ver sección 4.2). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TVE. Suspnda tofacitinib mientras se evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

### **Eventos adversos cardiovasculares mayores (incluido el infarto de miocardio).**

En un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 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 un inhibidor del TNF. Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), incluidos eventos de infarto de miocardio, se observaron en los tres grupos de tratamiento en este estudio. Se observó un aumento de infartos de miocardio no fatales en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores de TNF (ver sección 5.1). Los MACE, incluidos eventos de infarto de miocardio fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes que eran fumadores actuales o exfumadores. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, pacientes que son fumadores actuales o exfumadores y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular.

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

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

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ® y en pacientes tratados con XELJANZ® en un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1). Pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) que la población general de desarrollar linfoma. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfoma es desconocido.

Se han observado cánceres de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron cánceres de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® en un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 50 años o más 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 notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes que eran fumadores actuales o exfumadores. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

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

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

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, pacientes que son fumadores actuales o exfumadores y pacientes con otros factores de riesgo de neoplasias malignas.

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

#### *Colitis ulcerativa*

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

## **Cáncer de piel no melanocítico.**

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ. También se notificaron CPNM en un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los 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 CPNM en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

## **Perforaciones Gastrointestinales.**

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 50 años o más 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 reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Todos los pacientes de artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales.

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

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

## **Fracturas**

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ® en estudios clínicos y en el entorno post comercialización.

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

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

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

### **Hipersensibilidad.**

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

### **Parámetros de Laboratorio.**

#### **Linfocitos:**

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

#### **Neutrófilos:**

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que toman XELJANZ® 10 mg dos veces al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm<sup>3</sup>, deberá reducirse la dosis de XELJANZ a 5 mg dos veces al día hasta que la RAN sea  $> 1000$  células/mm<sup>3</sup>. Para pacientes tomando XELJANZ® 5 mg dos veces al día que desarrollen una RAN persistente de 500 – 1000 células/mm<sup>3</sup> o interrumpa la administración hasta que el RAN sea mayor que  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes

que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado  $<500$  células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses (ver Secciones 4.2 y 4.8).

#### Hemoglobina:

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

#### Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1).

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

#### Vacunas.

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

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

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

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base, evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV  $\geq 1,5$  en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que

este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariçela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

### **Pacientes con Insuficiencia Renal.**

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg dos veces al día, en pacientes con insuficiencia renal severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación, ver Sección 4.2.

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

### **Pacientes con Insuficiencia Hepática.**

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe exceder los 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para conocer las recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación, consulte la Sección 4.2.

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

### **Combinación con Otras Terapias.**

#### *Colitis ulcerativa*

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### **Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ®.**

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta LLD\_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv29.0\_20Ago2021\_v1.0

cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver Sección 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Población pediátrica.**

Se han realizado estudios de interacción entre medicamentos únicamente con adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.**

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

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

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

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

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

#### **4.8. Reacciones Adversas.**

##### **Colitis Ulcerativa**

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

##### **Experiencia de los Ensayos Clínicos.**

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

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

##### **Colitis Ulcerativa**

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las

observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

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

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

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

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

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) o raros ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

**Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.**

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%)	Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) <sup>b</sup> , Meningitis criptocócica (0.04%) <sup>b</sup> , Urosepticemia (0.04%) <sup>b</sup> , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) <sup>b</sup> , Bacteriemia (0.04%) <sup>b</sup> , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) <sup>b</sup> , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) <sup>b</sup> , Neumonía neumocócica(0.04%) <sup>b</sup> Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) <sup>b</sup> Infección micobacteriana atípica (0.04%) <sup>b</sup> , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) <sup>b</sup> , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacteriana (0.04%) <sup>c</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) <sup>d</sup>	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1.8%)	Leucopenia (0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia (0.4%)	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) <sup>e</sup>	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1.4%).	Dislipidemia (0.9%) Deshidratación (0.2%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0.9%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5.8%)	Parestesia (0.7%)	
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3.7%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2.5%)	Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%)	
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), Dispepsia (2.2%)		

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0.4%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1.5%)	Eritema (0.3%), Prurito (0.7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3.1%)	Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%), Tendinitis (0.3%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones	Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%).	Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.2%), Incremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) <sup>c</sup>	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento(0.7%) <sup>b</sup> Esguince muscular (0.6%)	

<sup>a</sup> Las frecuencias están basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

<sup>b</sup> Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

<sup>c</sup> La frecuencia de la artritis bacteriana es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

<sup>c</sup> Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

<sup>e</sup> Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

## Infecciones Generales.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el

programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

### **Infecciones Graves.**

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes - año) y en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes - año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes - año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ® en pacientes con colitis ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes - año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

### **Reactivación viral.**

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

### **Tromboembolismo venoso**

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

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, las IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; las IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completados y el estudio abierto de extensión a largo plazo en curso, las IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; las IR (IC del 95%) para la TVP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,05 (0,00, 0,28) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

## **Pruebas de Laboratorio.**

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

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

### **Linfocitos.**

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

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

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

### **Neutrófilos.**

En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

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

### **Pruebas de Enzimas Hepáticas**

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

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se LLD\_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv29.0\_20Ago2021\_v1.0

observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1).

### Lípidos.

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

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

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

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

Los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes de apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

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

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

#### **4.9. Sobredosis.**

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

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

#### **5.1. Propiedades Farmacodinámicas.**

##### **Mecanismo de Acción.**

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

señalización mediante la adición de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6 e interferones Tipo I. A exposiciones mayores, podría presentarse inhibición de la señalización de eritropoyetina a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

### **Efecto Farmacodinámico.**

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

Después del tratamiento a largo plazo (duración media del tratamiento con XELJANZ® de, aproximadamente, 5 años), los recuentos de CD4+ y CD8+ presentaron reducciones medias del 28% y 27%, respectivamente, a partir de los valores iniciales. En contraste con la disminución observada después de la dosificación a corto plazo, los recuentos de células asesinas naturales CD16/56+ presentaron un aumento medio del 73% a partir del valor inicial. Los recuentos de células CD19+B no presentaron mayores aumentos después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ®. Después de la interrupción temporaria del tratamiento, estos cambios volvieron a acercarse a los valores iniciales. No hubo evidencias de aumento del riesgo de sufrir infecciones serias u oportunistas o herpes zóster cuando se obtenían valores bajos en los recuentos de las células NK, CD4+ o CD8+ o valores altos en los recuentos de células B.

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

Después del tratamiento con XELJANZ® en pacientes con artritis reumatoide, se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR) sérica y se mantuvieron durante toda la administración. Los cambios en la PCR observados con el tratamiento con XELJANZ® no retrocedieron completamente dentro de las 2 semanas después de la interrupción, indicándolo que indica una duración prolongada de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media. Se observaron cambios similares en pacientes de artritis psoriásica. Se han observado cambios similares en las células T, células B y CRP sérica en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

## **Seguridad Clínica**

En un PASS grande, aleatorizado, abierto en pacientes con AR que tenían 50 años o más 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 de TNF. En particular, en febrero de 2019, la dosis de tofacitinib en el grupo de 10 mg dos veces al día del estudio se redujo a 5 mg dos veces al día después de que se determinó que la frecuencia de embolia pulmonar aumentó en el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el grupo en tratamiento con un inhibidor de TNF. Además, la mortalidad por todas las causas aumentó en el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a los grupos de tratamiento con inhibidor del TNF y 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 muestran los resultados de los datos finales de seguridad del estudio para eventos seleccionados.

### **Mortalidad**

La IR (IC del 95%) para mortalidad por todas las causas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (combinación de los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,50 (0,33, 0,74), 0,80 (0,57, 1,09), 0,65 (0,50, 0,82) y 0,34 (0,20, 0,54) eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,49 (0,81, 2,74), 2,37 (1,34, 4,18) y 1,91 (1,12, 3,27), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para las muertes asociadas con infección para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (combinación de 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 0,08 (0,02, 0,20), 0,18 (0,08, 0,35), 0,13 (0,07, 0,22) y 0,06 (0,01, 0,17) eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29, 5,79), 3,10 (0,84, 11,45) y 2,17 (0,62, 7,62), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para las muertes asociadas con eventos cardiovasculares para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (combinación de 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 0,25 (0,13, 0,43), 0,41 (0,25, 0,63), 0,33 (0,23, 0,46) y 0,20 (0,10, 0,36) eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,26 (0,55, 2,88), 2,05 (0,96, 4,39) y 1,65 (0,81, 3,34), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para las muertes asociadas con neoplasias malignas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (combinación de los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,10 (0,03, 0.23), 0.00 (0.00, 0.08), 0.05 (0.02, 0.12) y 0.02 (0.00, 0.11) eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 4.88 (0.57, 41.74), 0 (0.00, Inf) y 2.53 (0,30, 21,64), respectivamente.

Los RI (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® (combinación de los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor de TNF fueron 0.08 (0.02, 0.20), 0.21 (0.10, 0.38), 0.14 (0.08, 0.23) y 0.06 (0.01, 0.17) eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29, 5,81), 3,45 (0,95, 12,54) y 2,34 (0,67, 8,16), respectivamente.

En los estudios clínicos de XELJANZ® que incluyeron 10 mg dos veces al día, las tasas de incidencia de mortalidad por todas las causas en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día no fueron 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 informadas para pacientes con UC, tratados con terapias biológicas.

### Infecciones

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

Los RI (IC del 95%) para infecciones graves para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los XELJANZ® (combinación de 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos

veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,17 (0,92, 1,50), 1,48 (1,17, 1,87) y 1,32 (1,07, 1,63), respectivamente.

Los RI (IC del 95%) para las infecciones oportunistas 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 0,76 (0,54, 1,04), 0,91 (0,66, 1,22), 0,84 (0,67, 1,04) y 0,42 (0,26, 0,64) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,82 (1,07, 3,09), 2,17 (1,29, 3,66) y 1,99 (1,23, 3,22), respectivamente. La mayoría de las infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento de XELJANZ® fueron infecciones oportunistas por herpes zóster; también se informó un número limitado de eventos con tuberculosis. Excluyendo las infecciones oportunistas por herpes zóster y la tuberculosis, los IR (IC del 95%) para todas las demás infecciones oportunistas de XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor de 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fue de 1,30 (0,29, 5,82), 2,40 (0,62, 9,29) y 1,84 (0,51, 6,59), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para el 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® (combinación de 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para el 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.

### Tromboembolismo

#### *Tromboembolismo venoso*

Los IR (IC del 95%) para TEV para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,33 (0,19; 0,53), 0,70 (0,49; 0,99), 0,51 (0,38; 0,67) y 0,20 (0,10; 0,37) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de 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.

Los IR (IC del 95%) para EP para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,17 (0,08, 0,33), 0,50 (0,32, 0,74), 0,33 (0,23, 0,46) y 0,06 (0,01, 0,17) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de 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.

Los IR (IC del 95%) para la TVP para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,21 (0,11, 0,38), 0,31 (0,17, 0,51), 0,26 (0,17, 0,38) y 0,14 (0,06, 0,29) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para 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 PASS aleatorizado en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib con un nivel de dímero D  $\geq 2 \times$  LSN a los 12 meses de tratamiento versus aquellos con nivel de dímero D  $< 2 \times$  LSN. Esta observación no se identificó en pacientes tratados con inhibidores de TNF. La interpretación está limitada por el bajo número de eventos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio, mes 12 y al final del estudio). En pacientes que no tuvieron un TEV durante el estudio, los niveles medios de dímero D se redujeron significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D  $\geq 2 \times$  LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30% de los pacientes sin eventos posteriores de TEV, 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, existe una utilidad limitada de realizar la monitorización del dímero D en el contexto de la mitigación del riesgo para eventos de TEV.

#### *Tromboembolismo arterial*

Los 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 grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,92 (0,68, 1,22), 0,94 (0,68; 1,25), 0,93 (0,75; 1,14) y 0,82 (0,59; 1,12) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de 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 por sus siglas en inglés), incluido el infarto de miocardio.

MACE incluye infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muertes cardiovasculares, excluida la embolia pulmonar fatal. Los 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,24 (0,81, 1,91), 1,43 (0,94, 2,18) y 1,33 (0,91, 1,94), respectivamente.

En los grupos de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los en los grupos de tratamiento de XELJANZ® e inhibidor de TNF, hubo un total de 19, 19, 38 y 11 pacientes con episodios de IM, respectivamente. De estos totales, el número de pacientes con episodios de IM fatales fue 0, 3, 3 y 3, respectivamente, mientras que el número de pacientes con episodios de IM no mortales fue de 19, 16, 35 y 8, respectivamente. Por lo tanto, los IR siguientes son para IM no fatal. Los RI (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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 2,32 (1,02, 5,30), 2,08 (0,89, 4,86) y 2,20 (1,02, 4,75), respectivamente.

Neoplasias que excluyen CPNM

Los IR (IC del 95%) para las neoplasias malignas excluyendo CPNM para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los 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 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,47 (1,00, 2,18), 1,48 (1,00, 2,19) y 1,48 (1,04, 2,09), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para linfoma con 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 0,07

(0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24), 0,09 (0,04, 0,17) y 0,02 (0,00, 0,10) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 3,99 (0,45, 35,70), 6,24 (0,75, 51,86) y 5,09 (0,65, 39,78), respectivamente.

Los IR (IC del 95%) para cáncer de pulmón con 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,84 (0,74, 4,62), 2,50 (1,04, 6,02) y 2,17 (0,95, 4,93), respectivamente.

### CPNM

Los IR (IC del 95%) para CPNM con 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 0,61 (0,41, 0,86), 0,69 (0,47; 0,96), 0,64 (0,50; 0,82) y 0,32 (0,18; 0,52) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,90 (1,04, 3,47), 2,16 (1,19, 3,92) y 2,02 (1,17, 3,50), respectivamente.

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

Los IR (IC del 95%) para el carcinoma cutáneo de células escamosas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento de XELJANZ® (combina 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 1,82 (0,77, 4,30), 2,86 (1,27, 6,43) y 2,32 (1,08, 4,99), respectivamente.

### *Perforaciones gastrointestinales*

Los IR (IC del 95%) para perforaciones gastrointestinales con 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 2,20 (0,68, 7,15), 1,29 (0,35, 4,80) y 1,76 (0,58, 5,34), respectivamente.

### Fracturas

Los IR(IC del 95%) para las fracturas de 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) con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con el inhibidor TNF, los HR (IC del 95%) para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y todos los XELJANZ® fueron 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 con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fueron 52,83, 6,01 y 1,68, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fueron 54,46, 6,54 y 1,97, respectivamente. Los porcentajes para todos los XELJANZ® (combina XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día) fueron 53,64, 6,27 y 1,82, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento con inhibidores de 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 con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fueron 45,84, 3,21 y 0,98, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fueron 51,58, 4,57 y 1,62, respectivamente. Los porcentajes para todos los XELJANZ® (combina 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 con inhibidores de TNF fueron 37,18, 2,38 y 0,70, respectivamente.

#### Lípidos

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

A los 12 meses, en los grupos de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y con inhibidor del TNF, el porcentaje medio de

aumento del 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.**

### **Colitis Ulcerativa**

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

### **Estudios de confirmación.**

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

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

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

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

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

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

Los resultados de eficacia del Estudio UC-I y el Estudio UC-II basados en los resultados de la endoscopia leídos de forma centralizada se muestran en la Tabla 5. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión, la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa y la respuesta clínica en la Semana 8, en comparación con los pacientes tratados con placebo, en ambos estudios.

**Tabla 5. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios de Valoración de la Eficacia en la Semana 8 (Estudio de Inducción UC-I y Estudio de Inducción UC-II, Lectura Centralizada de la Endoscopia)**

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

Criterio de Valoración	Estudio UC-II			
	Placebo	XELJANZ 10 mg dos veces al día	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)	Valor p
	<b>N=112</b>	<b>N=429</b>		
Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>	3,6%	16,6%	13,0% (8,1; 17,9)	0,0005
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 <sup>b</sup>	11,6%	28,4%	16,8% (9,5; 24,1)	0,0002
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 <sup>c</sup>	1,8%	7,0%	5,2% (1,8; 8,6)	0,0425
Respuesta clínica en la Semana 8 <sup>d</sup>	28,6%	55,0%	26,4% (16,8; 36,0)	<0,0001

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

<sup>a</sup> La remisión se definió como remisión clínica (un puntaje Mayo  $\leq 2$  sin subpuntajes individuales  $>1$ ) y un subpuntaje de 0 en el sangrado rectal.

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

<sup>c</sup> La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0.

<sup>d</sup> La respuesta clínica se definió como una disminución respecto del valor inicial en el puntaje Mayo, de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$ , junto con una disminución en el subpuntaje del sangrado rectal, de  $\geq 1$  punto, o un subpuntaje absoluto de 0 o 1 para el sangrado rectal.

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

Los resultados de los estudios individuales, el Estudio UC-I y el Estudio UC-II, fueron similares. Los datos combinados proveen un estimado más preciso de la diferencia entre el tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y el tratamiento con placebo en la Semana 8: 11,6% (IC del 95%: 7,7% a 15,5%) en remisión y de 16,3% (IC del 95%: 11,0% a 21,6%) con la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 en comparación con el placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue coherente entre los 2 subgrupos (Tabla 6).

**Tabla 6. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios Primarios y los Criterios Secundarios Clave de Valoración de la Eficacia en la Semana 8, por Subgrupos de Tratamiento con Inhibidores del TNF (Estudio de Inducción UC-I y Estudio de Inducción UC-II, Lectura Centralizada de la Endoscopia)**

<b>Estudio UC-I</b>			
<b>Criterio de valoración</b>	<b>Placebo N=122</b>	<b>XELJANZ® 10 mg dos veces al día N=476</b>	<b>Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)</b>
Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)	9,5% (4,6; 14,5)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF <sup>b</sup>	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)	10,7% (-0,2; 21,6)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 <sup>c</sup>			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)	16,4% (8,5; 24,3)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF <sup>b</sup>	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)	14,5% (1,6; 27,4)
<b>Estudio UC-II</b>			
<b>Criterio de valoración</b>	<b>Placebo N=112</b>	<b>XELJANZ® 10 mg dos v. al día N=429</b>	<b>Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)</b>
Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)	11,7% (7,5; 15,9)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF <sup>b</sup>	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)	14,0% (4,9; 23,2)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la Semana 8 <sup>c</sup>			
Con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)	15,0% (6,6; 23,3)
Sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF <sup>b</sup>	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)	18,4% (6,3; 30,6)

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

<sup>a</sup> La remisión se definió como remisión clínica (un puntaje Mayo  $\leq 2$  sin subpuntajes individuales  $> 1$ ) y un subpuntaje de 0 en el sangrado rectal.

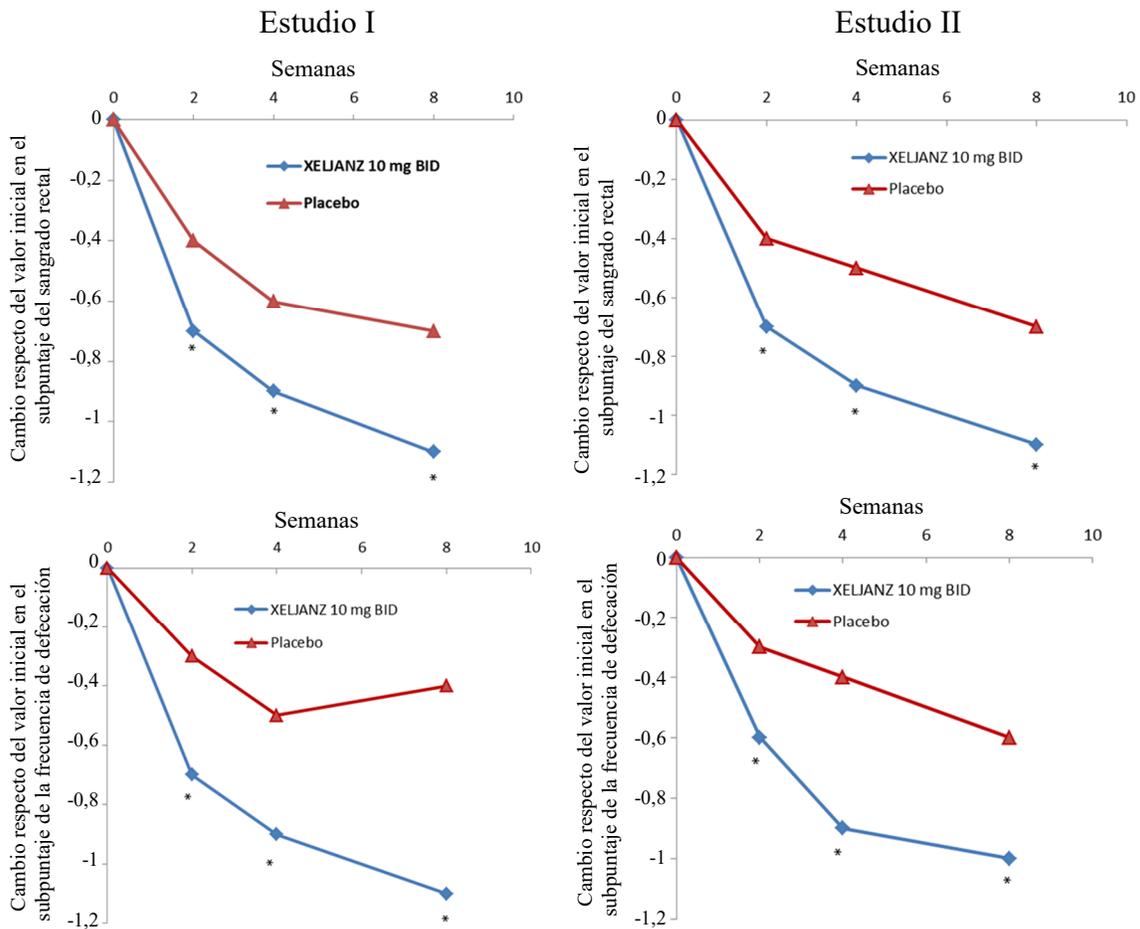
<sup>b</sup> Incluidos los pacientes que no se trataron con inhibidores del TNF.

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

Los cambios respecto del valor inicial en los subpuntajes del sangrado rectal y la frecuencia de defecación se evaluaron en cada visita del Estudio UC-I y el Estudio

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

**Figura 1. Cambio Respecto del Valor Inicial en los Subpuntajes del Sangrado Rectal y la Frecuencia de Defecación (Estudio UC-I y Estudio UC-II)**



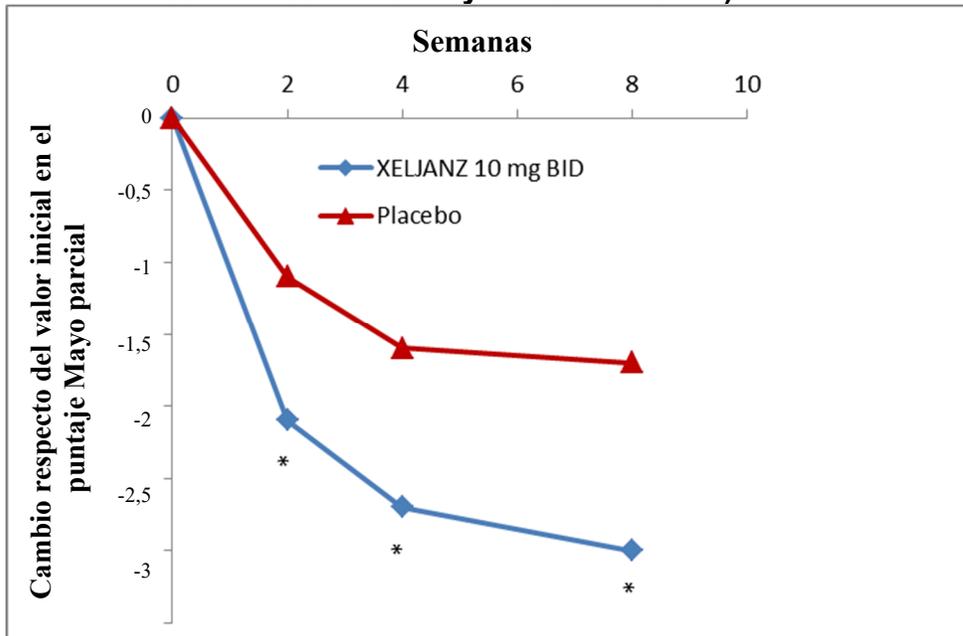
BID=dos veces al día

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

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

frecuencia de defecación que se observaron en los estudios de inducción individuales.

**Figura 2. Cambio Respecto del Valor Inicial en el Puntaje Mayo Parcial (Datos Combinados del Estudio UC-I y el Estudio UC-II)**



BID=dos veces al día

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

### Estudio de Mantenimiento (Estudio UC-III)

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

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

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

Los resultados de eficacia del Estudio UC-III basados en los resultados de la endoscopia leídos de forma centralizada se resumen en la Tabla 7. Una proporción significativamente mayor de pacientes tanto en el grupo de tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día como en el grupo de tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó los siguientes criterios de valoración en la Semana 52 en comparación con el placebo: remisión, mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial y remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial.

**Tabla 7. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios de Valoración de la Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Lectura Centralizada de la Endoscopia)**

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

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

\* p<0,0001.

\*\*p<0,001, para XELJANZ® frente al placebo.

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

<sup>a</sup> La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo  $\leq 2$  sin ningún subpuntaje individual  $>1$ ) y un subpuntaje de 0 para el sangrado rectal.

<sup>b</sup> La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

<sup>c</sup> La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo endoscópico de 0.

<sup>d</sup> El mantenimiento de la respuesta clínica se definió con base en una disminución  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  respecto del puntaje Mayo inicial en el estudio de inducción (UC-I, UC-II), junto con una disminución  $\geq 1$  punto en el subpuntaje del sangrado rectal, o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica en el período inicial del Estudio de mantenimiento UC-III.

<sup>e</sup> La remisión sostenida libre de corticoesteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticoesteroides por al menos 4 semanas antes de la visita de la Semana 24 y la de la Semana 52.

<sup>f</sup> N=59 para el placebo, N=65 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, N=55 para XELJANZ® 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® 10 mg dos veces al día alcanzó los siguientes criterios de valoración en la Semana 52 del Estudio UC-III, en comparación con los pacientes que recibieron placebo: remisión, mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa o remisión sostenida libre de corticoesteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre los pacientes que hubieran estado en remisión en el período inicial (Tabla 8). Esta diferencia entre los tratamientos y el placebo fue similar entre XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso anterior en el tratamiento con inhibidores del TNF, la diferencia observada entre los tratamientos respecto del placebo fue numéricamente superior para XELJANZ® 10 mg dos veces al día que para XELJANZ® 5 mg dos veces al día por 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en los criterios primarios y los criterios secundarios clave de valoración.

**Tabla 8. Proporción de Pacientes que Cumplieron los Criterios Primarios y los Criterios Secundarios Clave de Valoración de la Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III, por Subgrupo de Tratamiento con Inhibidores del TNF (Lectura Centralizada de la Endoscopia)**

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

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

<sup>a</sup> La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo  $\leq 2$  sin subpuntajes individuales  $>1$ ) y un subpuntaje de 0 para el sangrado rectal.

<sup>b</sup> Incluidos los pacientes que no se trataron con inhibidores del TNF.

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

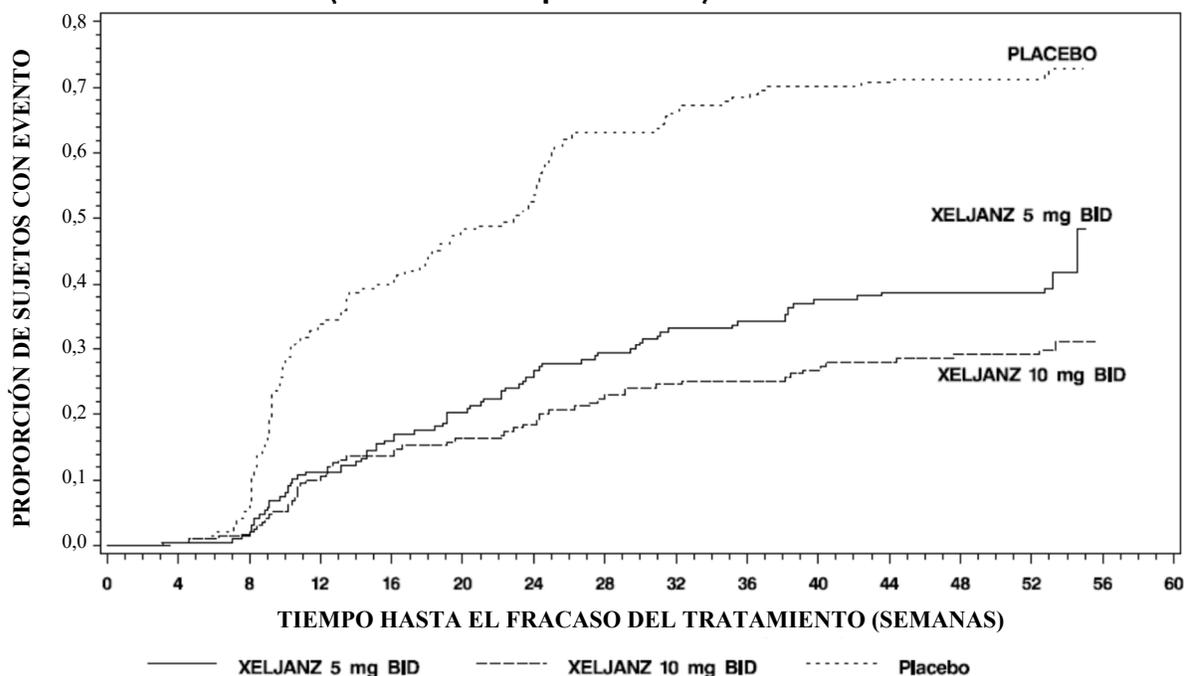
<sup>d</sup> La remisión sostenida libre de corticoesteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticoesteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la Semana 24 y la de la Semana 52.

La proporción de pacientes que cumplieron los criterios para el fracaso del tratamiento con el paso del tiempo en el Estudio de mantenimiento UC-III se muestra en la Figura 5. El fracaso del tratamiento se definió como un aumento de al menos 3 puntos en el LLD\_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv29.0\_20Ago2021\_v1.0

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

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

**Figura 3. Tiempo Hasta el Fracaso del Tratamiento en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Curvas de Kaplan-Meier)**



BID=dos veces al día

p<0,0001 para XELJANZ® 5 mg dos veces al día frente al placebo

p<0,0001 para XELJANZ® 10 mg dos veces al día frente al placebo

### Otros Resultados Relacionados con la Salud

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

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

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

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

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

### **Estudio Abierto de Extensión (Estudio UC-IV)**

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

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

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

## **5.2. Propiedades Farmacocinéticas.**

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

### **Absorción y Distribución.**

Tofacitinib se absorbe bien con una biodisponibilidad oral de 74%. La coadministración de XELJANZ® con una comida con alto contenido de grasa no

produjo cambios en el ABC aunque la  $C_{max}$  se redujo en 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% del tofacitinib en circulación se encuentra unido a proteínas. Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina y no parece unirse a  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de manera igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

### **Metabolismo y Eliminación.**

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

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones posológicas para poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas se proporcionan en la Figura 2.

### **Farmacocinética en Pacientes con Colitis Ulcerativa Activa**

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

### **Insuficiencia Renal.**

LLD\_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv29.0\_20Ago2021\_v1.0

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

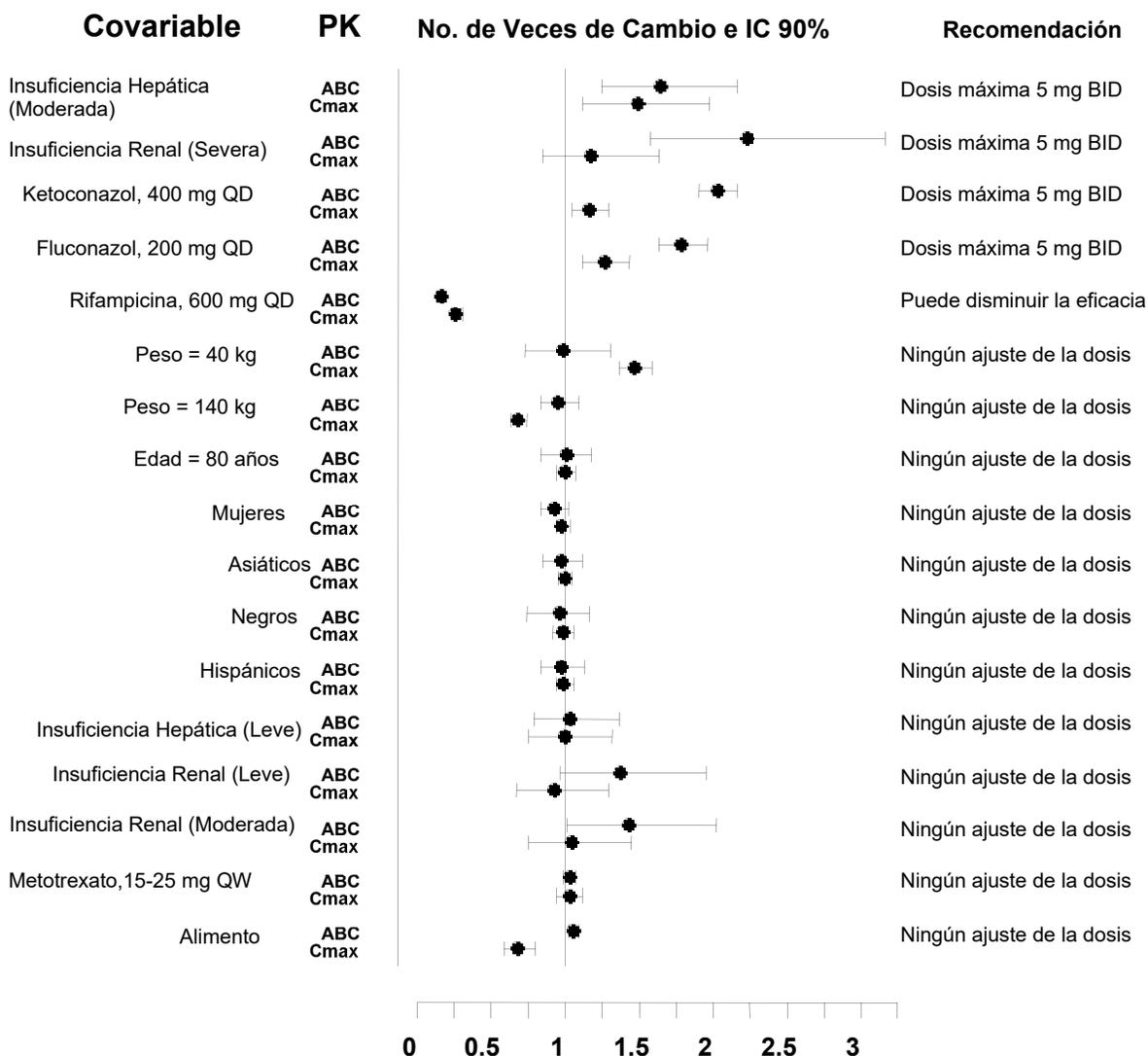
### **Insuficiencia Hepática.**

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

### **Población Pediátrica.**

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

## **Figura 4: Recomendación Posológica con Base en los Datos Farmacocinéticos.**



#### Cambio asociado con el sujeto de referencia o con tofacitinib solo

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

### 5.3. Datos Preclínicos de Seguridad.

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

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

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

### **6.1 Incompatibilidades.**

No aplica.

### **6.2 Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación.**

Ningún requisito especial.