

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película
XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 59,44 mg de lactosa.

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 10 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 118,88 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido blanco, redondo de 7,9 mm de diámetro, con “Pfizer” grabado en una cara y “JKI 5” en la otra.

Tofacitinib 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido azul, redondo de 9,5 mm de diámetro, con “Pfizer” grabado en una cara y “JKI 10” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la

enfermedad. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Artritis psoriásica

Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

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

Artritis reumatoide

Cambio de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película a tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada

Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día pueden cambiar a tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día el día siguiente a la última dosis de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película.

Los pacientes tratados con tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día pueden cambiar a tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día el día siguiente a la última dosis de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada.

Ajuste de la dosis

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

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

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

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

Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg administrados por vía oral dos veces al día.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV (ver sección 4.4), se puede considerar tofacitinib 10 mg por vía oral dos veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a tofacitinib 5 mg dos veces al día y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF). Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible. Se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

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

Reinicio de tratamiento en CU

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día (ver sección 5.1).

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³.

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (sección 4.4)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener.
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas

La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.5) de la siguiente manera:

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Insuficiencia hepática

Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día (ver sección 5.2).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	< 30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

Los pacientes que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de tofacitinib y tomarlos con agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con otros tratamientos

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

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV (ver las secciones 4.8 y 5.1).

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

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver sección 4.2).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC \geq 30), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

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

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8). Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones,
- mayores de 65 años.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver sección 5.1).

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la sección 4.2.

Tuberculosis

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

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

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

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

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

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm³ (ver sección 4.2).
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 6 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR y APs tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver sección 4.8 Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

Control de lípidos

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

con tofacitinib puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.

Vacunas

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

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

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

Excipientes con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

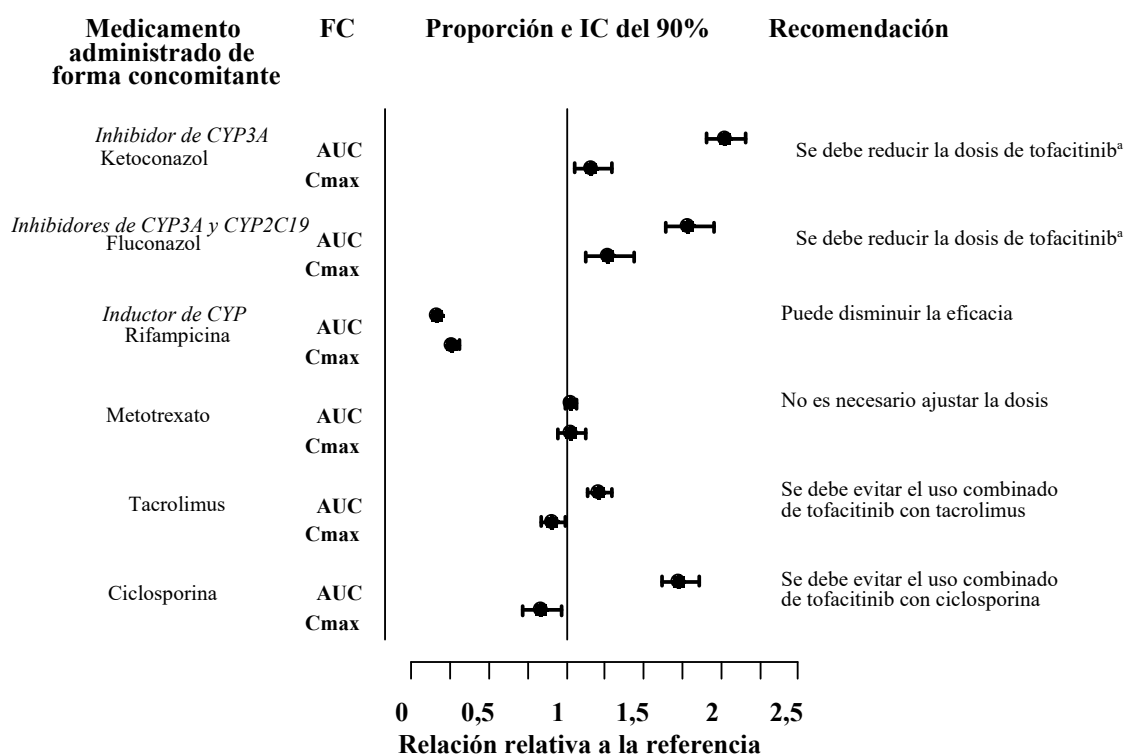
Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

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

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

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



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

^a La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día. La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Influencia potencial de tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoide

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

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

Artritis psoriásica

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamil-transferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación articular Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

**Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV), se observó TEV con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver sección 5.1).

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

Infecciones generales

Artritis reumatoide

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Colitis ulcerosa

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

grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 39,8% (78 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2% (48 pacientes) en el grupo placebo.

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

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

Infecciones graves

Artritis reumatoide

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

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

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Colitis ulcerosa

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

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

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

Análisis de enzimas hepáticas

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

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 de AR (0-3 meses) (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 de AR (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 de AR con tratamiento de base con FARME (0-3 meses) (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN

en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

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

Lípidos

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

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

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

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupos farmacoterapéuticos: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural-killer*) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas estimadas aproximadamente a las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver sección 4.2 para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

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

Después del tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR

observados en el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas

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

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados (*Zostavax*[®]) de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de tofacitinib se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 7 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 7: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

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

^{a.} ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^{b.} Se permitieron antipalúdicos.

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

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la Tabla 8 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard,

ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start y ORAL Strategy. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

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

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

Tabla 8: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo + FARME N = 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***
	Mes 6	13	34***	36***
	Mes 12	NA	33	42
ACR70	Mes 3	2	8**	14***
	Mes 6	3	13***	16***
	Mes 12	NA	19	25

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

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

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX en ORAL Start)

‡p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg en ORAL Strategy (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)

c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable, MTX = metotrexato.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

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

Tabla 9: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión < 2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

Como se muestra en la Tabla 10, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

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

Tabla 10: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

	ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE = Desviación estándar

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

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales

^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con tofacitinib, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

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

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

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

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

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

Mantenimiento de la respuesta clínica

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

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) es un estudio posautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, en curso y de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus,

antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de by pass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares).

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias son neoplasia maligna (excluyendo CPNM) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración están enmascaradas. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el brazo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día.

Tromboembolismo venoso (TEV)

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver sección 4.8). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de EP tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) y 0,18 (0,07-0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR para TVP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidad

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

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

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

Infecciones graves

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

Artritis psoriásica

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

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

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

Signos y síntomas

El tratamiento con tofacitinib produjo mejoras significativas en algunos signos y síntomas de la APs, según lo evaluado por los criterios de respuesta ACR20 en comparación con placebo en el mes 3. Los resultados de eficacia para las variables relevantes evaluadas se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Proporción (%) de pacientes con APs que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

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

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

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

^a Respuesta inadecuada a al menos 1 FARMESc debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

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

^c OPAL BEYOND tuvo una duración de 6 meses.

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

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

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

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

Tanto los pacientes que no habían recibido inhibidores de TNF previamente como los pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF tratados con tofacitinib 5 mg 2 veces al día, tuvieron tasas

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

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

Respuesta radiográfica

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

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La mejora en el funcionamiento físico se midió usando el HAQ-DI. Los pacientes que habían recibido tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría ($p \leq 0,05$) desde el inicio del estudio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (ver Tabla 13).

Tabla 13: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de APs OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

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

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

Abreviaturas: FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad; N = número total de pacientes en el análisis estadístico; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral.

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

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

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

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

28%, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo, y del 53% en pacientes que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (OPAL BROADEN solamente).

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

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

Colitis ulcerosa

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

La Tabla 14 proporciona información adicional sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 14: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (1:1:1)
Número de pacientes incluidos	598	541	593
Duración del estudio	8 semanas	8 semanas	52 semanas
Variable principal	Remisión	Remisión	Remisión
Variables secundarias claves	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa Remisión sostenida sin corticosteroides en pacientes en remisión al inicio del estudio

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (1:1:1)
Fracaso previo con iTNF	51,3%	52,1%	44,7%
Fracaso previo con corticosteroides	74,9%	71,3%	75,0%
Fracaso previo con inmunosupresores	74,1%	69,5%	69,6%
Uso de corticosteroides al inicio del estudio	45,5%	46,8%	50,3%

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

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

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

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, la cicatrización de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8 en comparación con el placebo en ambos estudios, como se muestra en la Tabla 15.

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

Tabla 15: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 8 (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2)

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

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

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

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

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con un inhibidor del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la cicatrización de la mucosa en la semana 8 en comparación con placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue consistente en los dos grupos (Tabla 16).

Tabla 16: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principal y secundarias clave en la semana 8 clasificados según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2, lectura endoscópica centralizada)

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

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

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

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

Mantenimiento (OCTAVE Sustain)

Los pacientes que completaron 8 semanas en los estudios de inducción y alcanzaron la respuesta clínica se volvieron a aleatorizar a OCTAVE Sustain; 179 de 593 (30,2%) pacientes estaban en remisión al inicio del estudio OCTAVE Sustain.

La variable principal en OCTAVE Sustain fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Las variables secundarias clave fueron la proporción de pacientes con cicatrización de la mucosa en la semana 52, y la proporción de pacientes en remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio OCTAVE Sustain.

Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día lograron las siguientes variables en la semana 52 en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, y remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 52 (OCTAVE Sustain)

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

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

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

^a. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^b. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

^c. La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0.

^d. El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución respecto al estudio de inducción (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) de la puntuación del índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30%, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica al inicio del estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain.

^e. La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.

^f. N = 59 para placebo, N = 65 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 55 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.

^g. N = 101 para placebo, N = 101 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 87 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 de OCTAVE Sustain en comparación

con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa o remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio (Tabla 18). Esta diferencia del tratamiento respecto al placebo fue similar entre tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso previo del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento observada respecto al placebo fue numéricamente mayor para tofacitinib 10 mg dos veces al día que para tofacitinib 5 mg dos veces al día en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en todas las variables principal y secundarias clave.

Tabla 18: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables de eficacia principal y secundarias clave en la semana 52 según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (OCTAVE Sustain, lectura endoscópica centralizada)

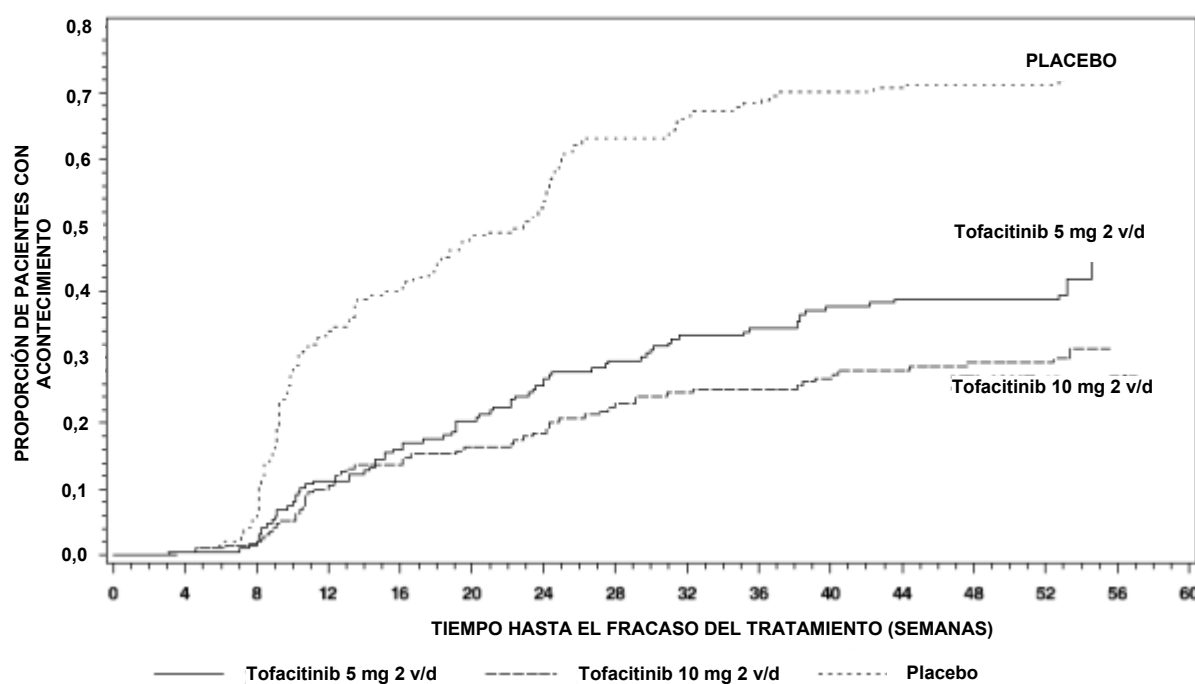
Variable	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 197
Remisión^a			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Cicatrización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

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

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

La proporción de pacientes en ambos grupos de tofacitinib en los que el tratamiento fracasó fue menor en comparación con el placebo en cada punto temporal ya desde la semana 8, primer punto temporal en que se evaluó el fracaso del tratamiento, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain (curvas de Kaplan-Meier)



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

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

2 v/d = dos veces al día.

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

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

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

Estudio de extensión abierto (OCTAVE Open)

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

A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2) con tofacitinib 10 mg dos veces al día pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir su dosis a tofacitinib 5 mg dos veces al día o después de la interrupción del tratamiento en OCTAVE Sustain (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a tofacitinib 10 mg dos veces al día en OCTAVE Open. Después de 8 semanas con tofacitinib 10 mg dos veces al día en OCTAVE Open, la remisión se alcanzó en el 35% (20/58) de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día en OCTAVE Sustain y en el 40% (40/99) de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento en OCTAVE Sustain. En el mes 12 de OCTAVE Open, el 52% (25/48) y el 45% (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tofacitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil y en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib.

No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Farmacocinética en pacientes

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

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

Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con APs activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2). En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 4.4), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Interacciones farmacológicas

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina
lactosa monohidrato
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio

Recubrimiento

hipromelosa 6cP (E464)
dióxido de titanio (E171)
lactosa monohidrato
macrogol 3350
triacetina (E1518)
FD&C Blue #2/Laca de aluminio con carmín de índigo (E132) (dosis de 10 mg únicamente)
FD&C Blue #1/Laca de aluminio con azul brillante FCF (E133) (dosis de 10 mg únicamente)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

Fascos de HDPE con desecante de gel de sílice y cierre de polipropileno a prueba de niños conteniendo 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56, 112 o 182 comprimidos recubiertos con película.

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película

Fascos de HDPE con desecante de gel de sílice y cierre de polipropileno a prueba de niños conteniendo 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56, 112 o 182 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007

EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 11 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 152,23 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada

Comprimido rosa, ovalado con una dimensión promedio aproximada de 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (largo por ancho por grosor) y con un orificio perforado en un extremo de la banda del comprimido y “JKI 11” impreso en un lado del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día, y no debe excederse.

Cambio de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada a tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película

Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día pueden cambiar a tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día el día siguiente a la última dosis de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película.

Los pacientes tratados con tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día pueden cambiar a tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día el día siguiente a la última dosis de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada.

Tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día ha mostrado equivalencia farmacocinética (AUC y C_{max}) con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día.

Ajuste de la dosis

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

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento con tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada se debe interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³.

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento con tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada se debe interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (sección 4.4)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener.
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas

La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.5).

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Insuficiencia hepática

Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de un comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido

		recubierto con película de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	< 30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de un comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido recubierto con película de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con otros tratamientos

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV (ver las secciones 4.8 y 5.1).

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

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC ≥ 30), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

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

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8). Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones,
- mayores de 65 años.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver sección 5.1).

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la sección 4.2.

Tuberculosis

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

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

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

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

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

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm³ (ver sección 4.2).
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 6 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver sección 4.8 Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

Control de lípidos

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

Vacunas

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

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

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

Obstrucción gastrointestinal con una formulación de liberación prolongada no deformable

Se debe tener precaución al administrar tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada a pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico). Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas relacionadas con la ingestión de otros medicamentos que utilizan una formulación de liberación prolongada no deformable.

Excipientes con efecto conocido

Tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada contiene sorbitol. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

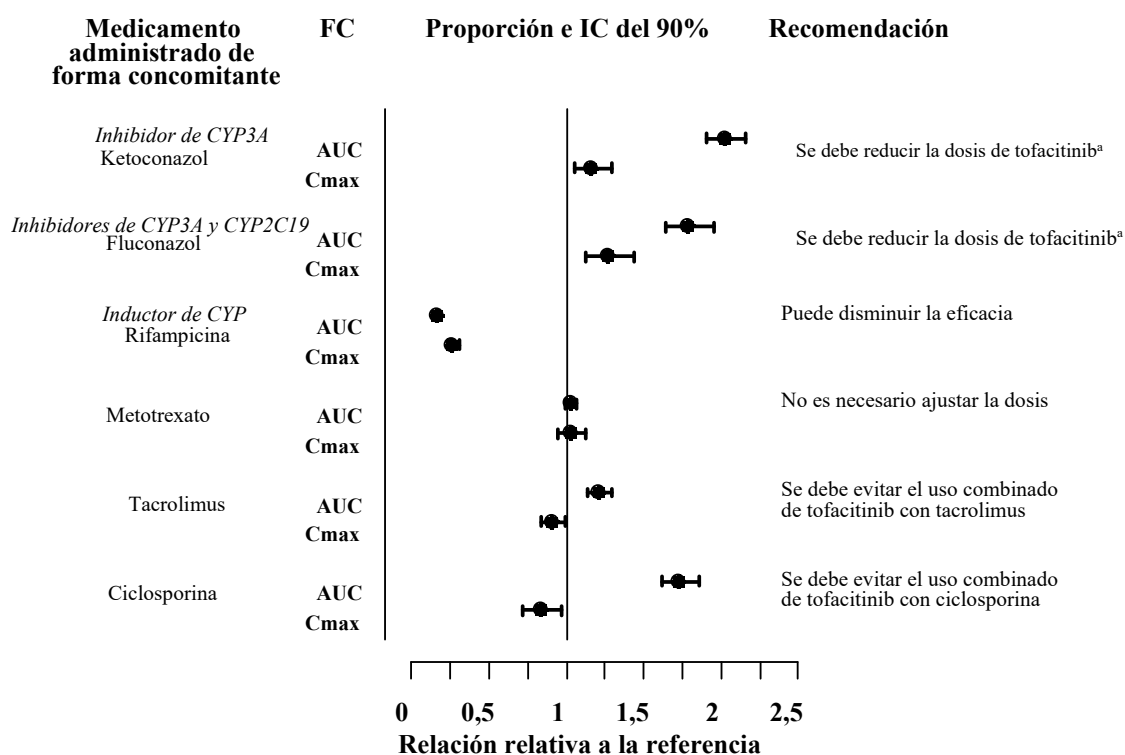
Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

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

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

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



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

^a La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg (como comprimido recubierto con película) una vez al día en pacientes que estén tomando 11 mg (como comprimido de liberación prolongada) una vez al día (ver sección 4.2).

Influencia potencial de tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamyl-transferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación articular Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

**Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV), se observó TEV con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver sección 5.1).

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

Infecciones generales

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

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

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

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

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

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 de AR (0-3 meses) (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 de AR (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 de AR con tratamiento de base con FARME (0-3 meses) (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

Lípidos

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

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

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupos farmacoterapéuticos: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural-killer*) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas estimadas aproximadamente a las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver sección 4.2 para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

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

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

Estudios con vacunas

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

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax[®]) de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de tofacitinib se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 7 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 7: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio I (ORAL Solo)	Estudio II (ORAL Sync)	Estudio III (ORAL Standard)	Estudio IV (ORAL Scan)	Estudio V (ORAL Step)	Estudio VI (ORAL Start)	Estudio VII (ORAL Strategy)
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve ^a	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratamiento de base	Ninguno ^b	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno ^b	3 grupos paralelos: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (ADA)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía	Tofacitinib con y sin MTX en comparación con ADA con MTX
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1.146
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables co-primarias de eficacia ^c	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA	NA

^{a.} ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^{b.} Se permitieron antipalúdicos.

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

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la Tabla 8 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start y ORAL Strategy. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

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

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

Tabla 8: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo + FARME N = 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***
	Mes 6	13	34***	36***
	Mes 12	NA	33	42
ACR70	Mes 3	2	8**	14***
	Mes 6	3	13***	16***
	Mes 12	NA	19	25

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

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

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX en ORAL Start)

‡p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg en ORAL Strategy (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)

c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable, MTX = metotrexato.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

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

Tabla 9: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión < 2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

Como se muestra en la Tabla 10, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

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

Tabla 10: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

	ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE = Desviación estándar

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

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales

^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con tofacitinib, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

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

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

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

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

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

Mantenimiento de la respuesta clínica

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

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) es un estudio posautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, en curso y de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus,

antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de by pass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares).

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias son neoplasia maligna (excluyendo CPNM) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración están enmascaradas. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el brazo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día.

Tromboembolismo venoso (TEV)

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver sección 4.8). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de EP tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) y 0,18 (0,07-0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR para TVP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidad

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

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

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

Infecciones graves

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tofacitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil y en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

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

Farmacocinética en pacientes

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

El análisis FC poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se

estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2). En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 4.4), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Interacciones farmacológicas

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

El potencial carcinogénico de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 o 19 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de

células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 o 41 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 o 94 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del espermatozoide o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

sorbitol (E420)
hidroxietilcelulosa
copovidona
estearato de magnesio

Recubrimiento

acetato de celulosa
hidroxipropilcelulosa (E463)
hipromelosa (E464)
dióxido de titanio (E171)
triacetina (E1518)
óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

goma laca (E904)
hidróxido de amonio (E527)
propilenglicol (E1520)
óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con 2 desecantes de gel de sílice y cierre de polipropileno a prueba de niños con 30 o 90 comprimidos de liberación prolongada.

Blísteres de lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio con 7 comprimidos de liberación prolongada. Cada envase contiene 28 o 91 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de XELJANZ en cada estado miembro, el TAC deberá acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa informativo sobre seguridad, incluyendo las vías de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa. El TAC debe garantizar que en los estados miembros donde XELJANZ se comercialice, se proporcionen materiales informativos sobre seguridad a los profesionales sanitarios que tengan la intención de recetar XELJANZ.

El objetivo principal del programa es incrementar el conocimiento sobre los riesgos del medicamento, concretamente en cuanto a infecciones graves, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), herpes zóster, tuberculosis (TB) y otras infecciones oportunistas,

neoplasias malignas, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y alteraciones en las pruebas analíticas.

El TAC debe garantizar que en los estados miembros donde XELJANZ se comercialice, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que vayan a prescribir o utilizar XELJANZ, dispongan de acceso a/se les proporcione, la siguiente documentación relativa a materiales informativos sobre seguridad:

- Materiales informativos sobre seguridad para el profesional sanitario
- Materiales informativos sobre seguridad para el paciente

- **Los materiales informativos sobre seguridad para el profesional sanitario** deberán incluir:
 - Ficha Técnica.
 - Guía para el profesional sanitario.
 - Lista de comprobación (*checklist*) para el prescriptor.
 - Tarjeta de información para el paciente.
 - Referencia a la página web donde se encuentran los materiales informativos sobre seguridad y la tarjeta de información para el paciente.

- **La guía para el profesional sanitario** deberá incluir los siguientes elementos clave:
 - Información relevante de los aspectos de seguridad recogidos en las medidas adicionales de minimización de riesgos (aRMM, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, gravedad, intensidad, frecuencia, tiempo hasta la aparición, reversibilidad de las reacciones adversas cuando aplique).
 - Detalles de la población con mayor riesgo para los aspectos de seguridad recogidos en las aRMM (es decir, contraindicaciones, factores de riesgo, incremento del riesgo por interacciones con ciertos medicamentos).
 - El elemento clave anterior se debe actualizar con detalles sobre el riesgo de TEV, incluyendo los factores de riesgo de TEV, así como detalles sobre el riesgo de infecciones graves en pacientes > 65 años.
 - Detalles sobre cómo minimizar los aspectos de seguridad recogidos en las aRMM a través de la monitorización y manejo adecuados (es decir, qué hacer, qué no hacer y quién estaría principalmente implicado en función de cada situación, como por ejemplo cuándo limitar o suspender la prescripción/administración, cómo administrar el medicamento, cuándo incrementar/reducir la dosis de acuerdo a los parámetros analíticos, signos y síntomas).
 - El elemento clave anterior se debe actualizar con detalles sobre cómo debe minimizarse el riesgo de TEV en la práctica clínica, es decir, que tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos y que no se recomiendan 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de TEV a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible. Además, también se deben proporcionar detalles sobre cómo minimizar el riesgo de infecciones graves en pacientes > 65 años.
 - Mensaje clave para transmitir como asesoramiento a los pacientes.
 - Instrucciones sobre cómo manejar posibles reacciones adversas.
 - Información sobre los registros BSRBR, ARTIS, RABBIT y BIODABASER y registros en CU y la importancia de contribuir a los mismos.

- **La lista de comprobación (*checklist*) para el prescriptor** deberá incluir los siguientes mensajes clave:
 - Listas de las pruebas analíticas realizadas durante la revisión inicial y el mantenimiento del paciente.
 - El programa de vacunación tiene que estar completado antes de empezar el tratamiento.
 - Una referencia específica al hecho de que el paciente ha sido informado y entiende que tofacitinib está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, y que las mujeres en edad fértil deben usar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con tofacitinib y al menos durante 4 semanas después de la última dosis.

- Que el riesgo y el beneficio de tofacitinib debe comentarse con el paciente, y que la tarjeta de información para el paciente debe entregarse y comentarse con el paciente.
 - Comorbilidades relevantes para las que se aconseja precaución cuando XELJANZ se administra, y condiciones en las que XELJANZ no se debe administrar.
 - Lista de medicación concomitante que no es compatible con el tratamiento con XELJANZ.
 - La necesidad de comentar con los pacientes los riesgos asociados con el uso de XELJANZ, concretamente en lo que se refiere a infecciones, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), herpes zóster, tuberculosis (TB) y otras infecciones oportunistas, neoplasias malignas, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y alteraciones en las pruebas analíticas.
 - La necesidad de monitorizar cualquier signo y síntoma, así como las alteraciones en las pruebas analíticas para una identificación temprana de los riesgos anteriormente mencionados.
- **La tarjeta de información para el paciente** deberá incluir los siguientes mensajes clave:
 - Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que puedan tratar al paciente en cualquier momento, incluyendo situaciones de urgencia, en la que se indique que el paciente está siendo tratado con XELJANZ.
 - Que el tratamiento con XELJANZ puede aumentar el riesgo de infecciones y de cáncer de piel no melanoma.
 - Que los pacientes deben informar a los profesionales sanitarios si están planificando alguna vacunación o un embarazo.
 - Signos o síntomas de los siguientes aspectos de seguridad y/o cuándo consultar a un profesional sanitario: infecciones, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), reactivación del herpes zóster, cáncer de piel no melanoma, aumento de las transaminasas y potencial para una lesión hepática inducida por fármacos, perforación gastrointestinal, enfermedad pulmonar intersticial, incremento de la inmunosupresión cuando se utiliza en combinación con medicamentos biológicos y con inmunosupresores incluyendo agentes que disminuyen los linfocitos B, riesgo aumentado de reacciones adversas cuando XELJANZ se administra en combinación con MTX, aumento de la exposición a XELJANZ cuando se administra concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19, efectos sobre el embarazo y el feto, uso durante la lactancia, efectos sobre la eficacia de la vacunación y el uso de vacunas de microorganismos vivos/atenuados.
 - Datos de contacto del médico prescriptor.
- **El repositorio electrónico** deberá incluir:
 - Los materiales informativos sobre seguridad en formato digital.
 - La tarjeta de información para el paciente en formato digital.
- **Los materiales informativos sobre seguridad para el paciente** deberán incluir:
 - El prospecto de información para el paciente.
 - La tarjeta de información para el paciente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE PARA BLÍSTERES DE 5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película
182 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/003 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/004 182 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/014 112 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS DE 5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos
tofacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (en forma de logo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE LOS FRASCOS DE 5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/002 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE PARA BLÍSTERES DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película
182 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/007 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/008 112 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/009 182 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 10 mg comprimidos
tofacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (en forma de logo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE LOS FRASCOS DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/005 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1178/006 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE PARA BLÍSTERES DE 11 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 11 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol (E420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada
91 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No triturar, partir ni masticar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Una vez al día

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/012 28 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/17/1178/013 91 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS DE 11 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada
tofacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (en forma de logo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE LOS FRASCOS DE 11 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada
tofacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 11 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol (E420). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada
2 desecantes de gel de sílice

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No triturar, partir ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Una vez al día
No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/010 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/17/1178/011 90 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente
XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película
XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película
tofacitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene importante información de seguridad que necesita conocer antes de tomar XELJANZ y durante el tratamiento con XELJANZ. Mantenga esta tarjeta de información para el paciente con usted.

Contenido del prospecto

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ
3. Cómo tomar XELJANZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XELJANZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza

XELJANZ es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib.

XELJANZ se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa

Artritis reumatoide

XELJANZ se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

XELJANZ se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis reumatoide no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. XELJANZ también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

Se ha demostrado que XELJANZ reduce el dolor y la hinchazón de las articulaciones y mejora la capacidad de realizar las actividades diarias cuando se administra solo o junto con metotrexato.

Artritis psoriásica

XELJANZ se utiliza para tratar una afección llamada artritis psoriásica. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero se le administrará otro medicamento para tratar su artritis psoriásica. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera el medicamento, se le puede administrar XELJANZ para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

XELJANZ se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. XELJANZ se utiliza para reducir los signos y síntomas de la colitis ulcerosa si no ha respondido lo suficientemente bien o ha sido intolerante al tratamiento previo de la colitis ulcerosa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ

No tome XELJANZ

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)
- si está embarazada o en periodo de lactancia

Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELJANZ:

- si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien. XELJANZ puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección
- si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- si tiene problemas en el hígado
- si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando XELJANZ. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y mientras esté tomando XELJANZ
- si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. XELJANZ puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con XELJANZ. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con XELJANZ, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con XELJANZ
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando XELJANZ

- si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos (ver sección 4)
- si tiene problemas renales
- si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma XELJANZ. Antes de comenzar a tomar XELJANZ, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto

Se han notificado casos de pacientes tratados con XELJANZ que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas y determinará si XELJANZ es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas de desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene un sobrepeso importante, si tiene cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque cardíaco (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que XELJANZ no es adecuado para usted.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o los brazos, dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas, o enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos mientras toma XELJANZ, ya que éstos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar XELJANZ, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).

No debe tomar XELJANZ si su recuento de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o su recuento de glóbulos rojos es demasiado bajo. Si es necesario, su médico puede suspender su tratamiento con XELJANZ para reducir el riesgo de infección (recuento de glóbulos blancos) o anemia (recuento de glóbulos rojos).

Su médico también puede realizar otras pruebas, por ejemplo, para controlar los niveles de colesterol en la sangre o vigilar el estado de su hígado. Su médico debe evaluar sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con XELJANZ. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Informe a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

Pacientes asiáticos

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Informe a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.

También puede tener un mayor riesgo de padecer determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de XELJANZ en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y los beneficios de XELJANZ en niños aún no se han establecido.

Otros medicamentos y XELJANZ

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos no deben tomarse con XELJANZ. Si se toman con XELJANZ, podrían alterar el nivel de XELJANZ en su cuerpo, y la dosis de XELJANZ podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos (tomados por vía oral) que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de XELJANZ con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral, la interleucina-17, la interleucina-12/interleucina-23, los antagonistas de las integrinas y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de XELJANZ con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

Pueden aparecer infecciones graves con más frecuencia en personas que también toman corticosteroides (por ejemplo, prednisona).

Embarazo y lactancia

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe usar XELJANZ durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma XELJANZ.

Si está tomando XELJANZ y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con XELJANZ.

Conducción y uso de máquinas

XELJANZ no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

XELJANZ contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar XELJANZ

Este medicamento se lo ha facilitado y supervisado un médico especialista que sabe cómo tratar su enfermedad.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, no se debe exceder la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Artritis reumatoide

- La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día.

Artritis psoriásica

- La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día.

Colitis ulcerosa

- La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir extender el tratamiento inicial de 10 mg dos veces al día otras 8 semanas más (16 semanas en total), seguido de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir suspender XELJANZ si XELJANZ no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.
- En el caso de pacientes que habían tomado previamente medicamentos biológicos para tratar la colitis ulcerosa (como los que bloquean la actividad del factor de necrosis tumoral en el cuerpo) y dichos medicamentos no funcionaron, el médico puede decidir aumentar su dosis de XELJANZ a 10 mg dos veces al día si no responde adecuadamente a 5 mg dos veces al día. Su médico considerará los riesgos potenciales, incluido el desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas, y los posibles beneficios para usted. Su médico le dirá si esto le aplica a usted.
- Si se interrumpe su tratamiento, su médico puede decidir reiniciarlo.

Intente tomar los comprimidos a la misma hora todos los días (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los comprimidos de tofacitinib se pueden triturar y tomar con agua.

Su médico puede reducir la dosis si tiene problemas de hígado o riñón, o si le recetan determinados medicamentos. Su médico también puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

XELJANZ es para uso por vía oral. Puede tomar XELJANZ con o sin alimentos.

Si toma más XELJANZ del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, informe **inmediatamente** a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar XELJANZ

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual y continúe como antes.

Si interrumpe el tratamiento con XELJANZ

No deje de tomar XELJANZ sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico inmediatamente.

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen

- fiebre y escalofríos
- tos
- ampollas en la piel
- dolor de estómago

- dolor de cabeza persistente

Los signos de úlceras o perforaciones en el estómago (poco frecuentes) incluyen

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal
- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

Las úlceras en el estómago o intestino ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que están también en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).

Los signos de reacciones alérgicas (frecuencia no conocida) incluyen

- opresión en el pecho
- sibilancias
- mareo grave o sensación de vértigo
- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- urticaria (prurito y habones)

Los signos de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas (poco frecuentes: tromboembolismo venoso) incluyen

- falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina
- dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda
- hinchazón de las piernas o los brazos
- dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas
- enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos

Otros efectos adversos que se han observado con XELJANZ se enumeran a continuación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), tos, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, desgarramiento muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): infección de la sangre (sepsis), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis.

En general, en artritis reumatoide se observaron menos efectos adversos cuando XELJANZ se administró solo que en combinación con metotrexato.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de XELJANZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de XELJANZ

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

- El principio activo es tofacitinib.
- Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 5 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol y triacetina (E1518).

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película

- El principio activo es tofacitinib.
- Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 10 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol, triacetina (E1518), FD&C Blue #2/Laca de aluminio con carmín de índigo (E132) y FD&C Blue #1/Laca de aluminio con azul brillante FCF (E133).

Aspecto del producto y contenido del envase

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película son blancos y redondos.

Los comprimidos se presentan en blísteres con 14 comprimidos. Cada envase contiene 56, 112 o 182 comprimidos y cada frasco contiene 60 o 180 comprimidos.

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película

XELJANZ 10 mg comprimidos recubiertos con película son azules y redondos.

Los comprimidos se presentan en blísteres con 14 comprimidos. Cada envase contiene 56, 112 o 182 comprimidos y cada frasco contiene 60 o 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente
XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada
tofacitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene importante información de seguridad que necesita conocer antes de tomar XELJANZ y durante el tratamiento con XELJANZ. Mantenga esta tarjeta de información para el paciente con usted.

Contenido del prospecto

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ
3. Cómo tomar XELJANZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XELJANZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es XELJANZ y para qué se utiliza

XELJANZ es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib.

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis reumatoide no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

Se ha demostrado que XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada reduce el dolor y la hinchazón de las articulaciones y mejora la capacidad de realizar las actividades diarias cuando se administra solo o junto con metotrexato.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar XELJANZ

No tome XELJANZ

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa

- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)
- si está embarazada o en periodo de lactancia

Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELJANZ:

- si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien. XELJANZ puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección
- si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- si tiene problemas en el hígado
- si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando XELJANZ. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ y mientras esté tomando XELJANZ
- si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. XELJANZ puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con XELJANZ. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con XELJANZ, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con XELJANZ
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando XELJANZ
- si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos (ver sección 4)
- si tiene problemas renales
- si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma XELJANZ. Antes de comenzar a tomar XELJANZ, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto
- si padece estrechamiento del tracto digestivo, informe a su médico, ya que se han notificado casos raros de obstrucción en el tracto digestivo en pacientes que toman otros medicamentos que utilizan comprimidos de liberación prolongada similares
- cuando tome XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada, es posible que vea algo en sus heces que se parece a un comprimido. Se trata de la cáscara vacía del comprimido de liberación prolongada después de que el organismo haya absorbido el medicamento. Esto es de esperar y no debe preocuparse

Se han notificado casos de pacientes tratados con XELJANZ que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas y determinará si XELJANZ es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas de desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene un sobrepeso importante, si tiene cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque cardíaco (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le

ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que XELJANZ no es adecuado para usted.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o los brazos, dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas, o enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos mientras toma XELJANZ, ya que éstos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar XELJANZ, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).

No debe tomar XELJANZ si su recuento de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o su recuento de glóbulos rojos es demasiado bajo. Si es necesario, su médico puede suspender su tratamiento con XELJANZ para reducir el riesgo de infección (recuento de glóbulos blancos) o anemia (recuento de glóbulos rojos).

Su médico también puede realizar otras pruebas, por ejemplo, para controlar los niveles de colesterol en la sangre o vigilar el estado de su hígado. Su médico debe evaluar sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con XELJANZ. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Informe a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

Pacientes asiáticos

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Informe a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.

También puede tener un mayor riesgo de padecer determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de XELJANZ en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y los beneficios de XELJANZ en niños aún no se han establecido.

Otros medicamentos y XELJANZ

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos no deben tomarse con XELJANZ. Si se toman con XELJANZ, podrían alterar el nivel de XELJANZ en su cuerpo, y la dosis de XELJANZ podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos (tomados por vía oral) que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de XELJANZ con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de XELJANZ con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

Pueden aparecer infecciones graves con más frecuencia en personas que también toman corticosteroides (por ejemplo, prednisona).

Embarazo y lactancia

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe usar XELJANZ durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma XELJANZ.

Si está tomando XELJANZ y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con XELJANZ.

Conducción y uso de máquinas

XELJANZ no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada contiene sorbitol

Este medicamento contiene aproximadamente 152 mg de sorbitol en cada comprimido de liberación prolongada.

3. Cómo tomar XELJANZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, no se debe exceder la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día.

Su médico puede reducir la dosis si tiene problemas de hígado o riñón, o si le recetan determinados medicamentos. Su médico también puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

Si padece artritis reumatoide, su médico puede cambiar sus comprimidos de XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día a XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día. Puede comenzar a tomar XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día el día siguiente a la última dosis de XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película. No debe cambiar de XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película a XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada a menos que su médico se lo indique.

XELJANZ es para uso por vía oral. Puede tomar XELJANZ con o sin alimentos.

Intente tomar el comprimido (un comprimido de liberación prolongada de 11 mg) a la misma hora todos los días, por ejemplo, por la mañana o por la noche.

Trague enteros los comprimidos de liberación prolongada de XELJANZ 11 mg para garantizar que la dosis completa se libere correctamente. No los triture, parta ni mastique.

Si toma más XELJANZ del que debe

Si toma más comprimidos de liberación prolongada de 11 mg de los que debe, informe **inmediatamente** a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar XELJANZ

No tome una dosis doble para compensar un comprimido de liberación prolongada de 11 mg olvidado. Tome el siguiente comprimido de liberación prolongada de 11 mg a la hora habitual y continúe como antes.

Si interrumpe el tratamiento con XELJANZ

No deje de tomar XELJANZ sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico inmediatamente.

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen

- fiebre y escalofríos
- tos
- ampollas en la piel
- dolor de estómago
- dolor de cabeza persistente

Los signos de úlceras o perforaciones en el estómago (poco frecuentes) incluyen

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal
- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

Las úlceras en el estómago o intestino ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que están también en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).

Los signos de reacciones alérgicas (frecuencia no conocida) incluyen

- opresión en el pecho
- sibilancias
- mareo grave o sensación de vértigo
- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- urticaria (prurito y habones)

Los signos de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas (poco frecuentes: tromboembolismo venoso) incluyen

- falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina
- dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda
- hinchazón de las piernas o los brazos
- dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas
- enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos

Otros efectos adversos que se han observado con XELJANZ se enumeran a continuación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), tos, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, desgarramiento muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): infección de la sangre (sepsis), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis.

En general, en artritis reumatoide se observaron menos efectos adversos cuando XELJANZ se administró solo que en combinación con metotrexato.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de XELJANZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de XELJANZ

- El principio activo es tofacitinib.
- Cada comprimido de liberación prolongada de 11 mg contiene 11 mg de tofacitinib (como citrato de tofacitinib).
- Los demás componentes son sorbitol (E420) (ver sección 2), hidroxietilcelulosa, copovidona, estearato de magnesio, acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa (E463), hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172), goma laca (E904), hidróxido de amonio (E527), propilenglicol (E1520) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

- XELJANZ 11 mg comprimidos de liberación prolongada son rosados y ovalados.
- Los comprimidos de liberación prolongada de 11 mg se presentan en blísteres con 7 comprimidos de liberación prolongada. Cada envase contiene 28 o 91 comprimidos de liberación prolongada
- Los comprimidos de liberación prolongada también están disponibles en frascos con desecante de gel de sílice conteniendo 30 o 90 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El estudio clínico A3921133 es un ensayo abierto en curso para evaluar la seguridad de tofacitinib 5 mg dos veces al día (BID) y tofacitinib 10 mg BID en comparación con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (etanercept o adalimumab) en pacientes con artritis reumatoide (AR). El estudio se realizó con el fin de cumplir con la obligación posterior a la autorización de evaluar el riesgo de episodios cardiovasculares con tofacitinib en pacientes a partir de 50 años que presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, p. ej., tabaquismo actual, hipertensión, niveles elevados de colesterol, diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria o artritis reumatoide extrarticular. En el momento de su incorporación al estudio, todos los pacientes recibían dosis estables de metotrexato de fondo.

El 12 de febrero de 2019, el titular de la autorización de comercialización (TAC) informó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de que se había notificado un aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) y de mortalidad global en el estudio A3921133. En este ensayo clínico, la incidencia global de EP fue 5,96 veces superior en el grupo bajo tofacitinib 10 mg dos veces al día que en el grupo del inhibidor del TNF y aproximadamente 3 veces superior a la observada con tofacitinib en otros estudios del programa de desarrollo clínico de tofacitinib. El Comité de Supervisión de Seguridad de los Datos (DSMB, por sus siglas en inglés) recomienda modificar el estudio A3921133 para suspender el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día (BID). Cabe destacar que la FDA condicionó la continuación del ensayo a que a los sujetos asignados a la dosis de 10 mg dos veces al día se les cambiara la dosis a una inferior de 5 mg dos veces al día.

A finales de marzo de 2019, a raíz de la información recibida del TAC, se distribuyó una comunicación directa entre los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) en todos los Estados miembros para informar a los responsables de la prescripción médica acerca de los datos obtenidos del estudio A3921133. Además, la EMA comenzó a evaluar el elevado riesgo de EP y de mortalidad global en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día y su posible impacto en la autorización de comercialización de Xeljanz en un procedimiento sobre señales de farmacovigilancia. De acuerdo con la información disponible y evaluada durante el procedimiento sobre señales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) concluyó que tofacitinib está asociado a un riesgo de EP dependiente de la dosis.

En vista de la gravedad de la EP y de las incertidumbres que suscita el mecanismo subyacente, el PRAC decidió que el impacto de estos datos sobre la relación beneficio-riesgo de tofacitinib en todas las indicaciones y dosis autorizadas debe ser evaluado en su totalidad, resultando en una notificación de procedimiento de arbitraje. En vista de la gravedad que comporta el riesgo, el PRAC recomendó introducir medidas provisionales mientras la revisión estaba en curso. Se distribuyó un segundo DHPC a finales de mayo de 2019 para informar a los responsables de la prescripción médica acerca de estas medidas provisionales.

Xeljanz contiene tofacitinib, un inhibidor selectivo de la familia de las cinasas Janus (JAK). El tofacitinib es un inhibidor de las JAK 1, 2 y 3 y está clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) para administración por vía oral. La inhibición de JAK1 y JAK3 atenúa la señalización de interleucinas (IL2, 4, 7, 9, 15 y 21) e interferones de tipo I/II, lo que resulta en una modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

El 21 de marzo de 2017, Xeljanz recibió una autorización de comercialización en la UE para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En junio de 2018 se aprobó su utilización para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) y en julio de 2018 también se aprobó para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU).

En la UE, tofacitinib está registrado en forma de comprimidos recubiertos de 5 y 10 mg. La dosis recomendada para el tratamiento de la AR y la APs es de 5 mg dos veces al día, mientras que para el tratamiento de la CU, la dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante las primeras 8 semanas y posteriormente 5 mg dos veces al día. En los pacientes que no hayan obtenido un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, se podrá ampliar la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día durante otras 8 semanas (16 semanas en total), al cabo de las cuales se pasará a la administración de 5 mg dos veces al día para mantenimiento. El tratamiento de inducción con tofacitinib se deberá suspender en todo paciente que no presente indicios de beneficios terapéuticos en la semana 16. En algunos pacientes, como los que no han respondido al tratamiento previo con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), se debe valorar la prolongación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento a fin de mantener el beneficio terapéutico. Los pacientes que experimentan una disminución de la respuesta con el tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un incremento de la dosis de tofacitinib de hasta 10 mg dos veces al día.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La eficacia de Xeljanz en sus distintas indicaciones aprobadas se ha establecido previamente y no se cuestiona en el presente procedimiento.

Los datos disponibles muestran que tofacitinib aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TVP y EP) en pacientes con AR y APs, especialmente en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg BID (dos veces al día) y, sobre todo, en pacientes con factores de riesgo de padecer tromboembolismo venoso, así como factores de riesgo en episodios cardiovasculares. Los datos de pacientes afectados de CU, aunque hasta cierto punto limitados, no indican un elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en una población que ya presenta un elevado riesgo inicial de episodios trombóticos. Sin embargo, el riesgo de TEV parece ser mayor en los pacientes con CU en remisión. Puesto que asumimos que los episodios trombóticos comparten un modo de acción común, los resultados obtenidos del estudio de AR (A3921133) pueden —con cautela— extrapolarse a otras indicaciones.

Por lo que respecta a la mortalidad (considerando los datos relativos a los días en tratamiento y los 28 días sin tratamiento), los análisis provisionales del estudio 1133 indican un incremento significativo límite de dos veces para la dosis inferior de tofacitinib y un incremento significativo de tres veces para la dosis superior, en comparación con el control activo TNFi. Esto fue causado en parte por una tasa de mortalidad mayor debido a las infecciones por tofacitinib. Las tasas de mortalidad debido a episodios cardíacos fueron de aproximadamente el doble para la dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con los controles activos, lo que no puede explicarse por un aumento de los episodios de EP. En otros estudios no se aprecia una mayor tasa de mortalidad para los 10 mg en comparación con 5 mg.

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

El PRAC concluyó que el riesgo dependiente de la dosis de los episodios trombóticos, aunque sea serio y potencialmente mortal, puede gestionarse con la aplicación de medidas adecuadas de minimización de riesgos.

En el estudio 1133, la magnitud del riesgo de embolia pulmonar fue, como promedio, moderado en el caso de la dosis de 5 mg dos veces al día (en contraste con el grupo de la dosis de 10 mg), que es la dosis estándar para las indicaciones de artritis (tasa de incidencia de 0,27 por 100 pacientes-año (IC del 95 % 0,12-0,52) riesgo adicional de 1,8/1000 pacientes-año). Cabe señalar que los

pacientes con AR constituyen ya una población de riesgo en el caso de episodios trombóticos, en comparación con la población general. Sin embargo, en presencia de uno o más factores de riesgo para EP/TVP se ha demostrado que el riesgo para EP/TVP también aumenta para tofacitinib 5 mg dos veces al día, en comparación con anti-TNF.

Por consiguiente, el tratamiento con tofacitinib en pacientes con factores de riesgo adicionales para EP/TVP debe ser cuidadosamente evaluado. De esta manera, el PRAC consideró que en la ficha técnica o resumen de las características del producto habrá de subrayarse que no debe excederse la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día para AR y APs. Previa consulta con expertos en una reunión ad hoc, el PRAC también concluyó que la contraindicación provisional no se estimó necesaria. En cambio, los expertos consideraron que los pacientes con factores de riesgo con TEV podían recibir tratamiento con tofacitinib si el médico tratante tomaba las medidas de mitigación de riesgos adecuadas y un enfoque cauteloso individual (que incluyera evitar la contracepción oral y otros factores de riesgo para TEV cuando sea posible).

El incremento de la mortalidad observado en los análisis preliminares del estudio 1133 también son motivo de preocupación. Sin embargo, el incremento de la mortalidad no se refleja en otros estudios, aparte del 1133 de extensión a largo plazo, para las dosis de 5 mg y 10 mg. Se permitió el intercambio de pacientes en esos estudios y por ello, el contraste o diferencia observados son menores. Se ha incluido la mortalidad como resultado en los estudios PASS en curso existentes, lo que, con el tiempo, puede proporcionar información adicional sobre la mortalidad de tofacitinib 5 mg, en comparación con otros tratamientos.

Las causas de mortalidad más frecuentes para 5 mg, en comparación con anti-TNF, fueron las infecciones graves, mientras que para la dosis de 10 mg fueron las muertes de origen cardiovascular. Se ha introducido una declaración en la ficha técnica o resumen de las características del producto para destacar aún más que la dosis de 10 mg no debe utilizarse para AR y APs.

Se pidió al TAC que evaluase si era posible identificar a los pacientes con un mayor riesgo de muerte durante el tratamiento con tofacitinib. Aunque no fue posible identificar claramente los factores de riesgo, en los pacientes de alrededor de 65 años o más aumenta el riesgo de mortalidad. Este incremento fue mayor en el caso de tofacitinib, comparado con anti-TNF, y se atribuyó principalmente a las infecciones graves. Se ha incluido una advertencia en la ficha técnica o resumen de las características del producto, destacando que tofacitinib solo deberá tenerse en cuenta en pacientes mayores de 65 años si no existen tratamientos alternativos adecuados y los materiales divulgativos fueron modificados en consecuencia.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque el riesgo de EP y mortalidad se consideró muy grave, el PRAC concluyó que el riesgo podía gestionarse adecuadamente con la inclusión de advertencias para pacientes expuestos a un riesgo elevado de episodios trombóticos.

Colitis ulcerosa

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un incremento de aproximadamente el doble [riesgo relativo de 2,20 (IC del 95 % 1,83-2,65)] de riesgo de TEV, en comparación con la población general sin enfermedad inflamatoria intestinal³. Además, el TEV en pacientes con CU se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad, con mayores tasas de mortalidad de embolia pulmonar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que entre la población general^{1,2}.

¹ Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272–80.”

No se observó EP ni TVP tras el tratamiento de inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios A3921094 y A3921095 en pacientes con CU activa de grado moderado a grave. No obstante, se observaron acontecimientos tromboembólicos venosos de EP (n = 4 de 1157) y de TVP (n = 1 de 1157) tras un tratamiento prolongado (es decir, de 217 a 1149 días) con tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con CU en remisión. Todos los pacientes respectivos presentaban uno o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. A pesar del limitado número de casos de TEV entre los pacientes con CU tratados con tofacitinib, se aprecia que todos los casos de TEV tuvieron lugar durante el tratamiento de mantenimiento de tofacitinib a dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día y, en cambio, no se observaron casos de TEV en el tratamiento de inducción con tofacitinib a la misma dosis. Estos resultados muestran que la actividad de la enfermedad puede ser relevante con respecto a la evaluación del riesgo de TEV en pacientes con CU. Tofacitinib puede reducir el riesgo absoluto de TEV en pacientes con CU activa, en virtud de sus propiedades antiinflamatorias. Debido a la ausencia (completa) de inflamación en pacientes con CU en remisión, las propiedades antiinflamatorias de tofacitinib no se compensarán con el potencial trombogénico de tofacitinib. Esto explicaría por qué todos los casos de TEV se observaron durante la terapia de mantenimiento para la CU en remisión.

Pese a los limitados datos sobre el riesgo de TEV durante la terapia de mantenimiento de tofacitinib para la CU, comparado con la AR, es verosímil que tofacitinib pueda incrementar el riesgo de TEV en pacientes con CU, como se demostró en pacientes con AR, ya que es poco probable que el perfil de seguridad del principio activo de tofacitinib por sí mismo varíe sustancialmente en las diferentes indicaciones. Por lo tanto, las advertencias mencionadas anteriormente también son relevantes en esta indicación.

En pacientes que presentan mayor riesgo de episodios tromboembólicos (p. ej., obesidad, edad avanzada o antecedentes de TEV), el tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 10 mg no se recomienda en pacientes con CU que presenten factores de riesgo de TEV conocidos, salvo que no existan tratamientos alternativos disponibles adecuados. En consecuencia, se ha incluido una advertencia en la información sobre el producto. El tratamiento adicional con la dosis de 10 mg debe ser tan corto como sea posible en estos pacientes.

En resumen, los datos disponibles no permiten extraer conclusiones definitivas con respecto al riesgo de TEV en pacientes con CU tratados con tofacitinib, en comparación con los pacientes con AR tratados con tofacitinib. Sin embargo, en pacientes con AR se ha demostrado un aumento de TEV dependiente de la dosis e infecciones graves tras el tratamiento con tofacitinib. Es factible que puedan tener lugar efectos similares en pacientes con CU. El riesgo de TEV relacionado con tofacitinib parece ser más mayor en pacientes sin ninguna enfermedad activa, es decir, enfermedad en remisión. Se desconoce hasta qué punto las observaciones con respecto al riesgo de TEV detectado en pacientes con AR en el estudio 1113 pueden extrapolarse a pacientes con CU. No obstante, la relación beneficio-riesgo de tofacitinib en el tratamiento de la CU sigue siendo positiva. En pacientes con factores de riesgo conocidos para TEV, el tratamiento con tofacitinib debe realizarse con precaución, independientemente de la indicación y posología. Además, el tratamiento de mantenimiento de tofacitinib 10 mg debe recetarse para la menor duración de tiempo posible, en función de una ponderación cuidadosa de beneficios y riesgos en cada paciente individual.

² Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:609–17.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia para Xeljanz (tofacitinib),
- El PRAC consideró la totalidad de los datos enviados durante la consulta en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y mortalidad global, incluidas las respuestas presentadas por el titular de la autorización de comercialización por escrito, así como el resultado de una consulta en la reunión del grupo ad hoc de expertos,
- El PRAC concluyó que tofacitinib se asocia a un incremento de los riesgos de episodios tromboembólicos venosos, tanto para la trombosis venosa profunda, como para la embolia pulmonar, especialmente en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso. Asimismo, el PRAC concluyó que el riesgo de episodios tromboembólicos venosos es dependiente de la dosis.
- El PRAC concluyó que aunque los datos de los pacientes con colitis ulcerosa y artritis psoriásica son limitados, los resultados obtenidos del estudio A3921133 en pacientes con artritis reumatoide son relevantes para otras indicaciones.
- Sobre la base de los análisis provisionales del estudio A3921133, el PRAC concluyó también que existe un riesgo potencial de aumento de la mortalidad. Esto se debe en parte a una tasa de mortalidad mayor debido a infecciones graves por tofacitinib. Dado que esta situación se ha observado en particular en pacientes mayores de 65 años y como tal, solo debería considerarse el uso de tofacitinib en estos pacientes si no existen tratamientos alternativos adecuados.
- Para mitigar estos efectos, el PRAC recomendó la introducción de advertencias en la información sobre el producto, con relación al incremento del riesgo de TEV observado en pacientes que toman tofacitinib, especialmente para pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV. El PRAC también recomendó suspender el tratamiento con tofacitinib en pacientes con sospecha de TEV.
- Asimismo, el PRAC introdujo la advertencia de que no se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que presentan factores de riesgo de TEV conocidos, salvo que no existan tratamientos alternativos disponibles adecuados. Se han añadido aclaraciones sobre la posología, en particular para pacientes con CU en tratamiento de mantenimiento.
- Por tanto, el PRAC recomendó actualizar en consonancia los materiales divulgativos.
- El PRAC también acordó una comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de Xeljanz (tofacitinib) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Xeljanz (tofacitinib).

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.