



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-19919629-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-19919629-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto, información para el paciente y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada TERFANIB / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO 8 mg) 5 mg; aprobado por Certificado N° 58.702.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TERFANIB / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO 8 mg) 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-31822957-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-31823057-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-31822843-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-31822772-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-31822522-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.702, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-19919629-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.15 17:27:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 17:27:29 -03:00



TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

TERFANIB
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB**: Tofacitinib (como citrato) 5 mg.
Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N °: 58.702**

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: **TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19919629 rot secundario.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:02:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:02:56 -03:00



TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

TERFANIB
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

28 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB** contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg.
Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.702

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 60 y 180 comprimidos recubiertos.



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19919629 rot prim etiqueta.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:20 -03:00



TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: TERFANIB® 5 mg (Blíster)

**TERFANIB
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR**

Lote:

Vto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19919629 rot prim blister

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:31 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

TERFANIB

TOFACITINIB 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB 5 mg** contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry white II (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de JAK quinasa.

Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea

TERFANIB en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). **TERFANIB** puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

Artritis Psoriásica

TERFANIB en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la Artritis Psoriásica (AP) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FARME.

Espondilitis anquilosante

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis Anquilosante (EA) activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis Ulcerosa

TERFANIB 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.

Artritis idiopática Juvenil

TERFANIB está indicado para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la Artritis Psoriásica Juvenil (APJ) en pacientes de ≥ 40 kg, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME. **TERFANIB** puede administrarse en combinación con MTX o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En estudios enzimáticos, Tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, Tyk2. Por el contrario, Tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinazas en el genoma humano. En las células humanas, Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por Tofacitinib

atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Propiedades farmacodinámicas

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 alrededor de las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con aumentos en el recuento de linfocitos B dosis dependiente. 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 CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al basal. 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.

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 inicio de 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 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 estudio clínico controlado en pacientes con AR que comenzaron con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día o placebo, el número que respondió a la vacuna antigripal fue similar en ambos grupos: Tofacitinib (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacarídica, el número de pacientes que respondieron fue: 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 las vacunas antigripal y antineumocócica polisacarídica en pacientes que recibieron Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a largo plazo.

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento previo con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con Tofacitinib 5 mg 2 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. Un paciente sin antecedentes de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la misma al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal 16 días después de la vacunación. El tratamiento con Tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar antiviral. Este paciente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis Reumatoidea

La eficacia y seguridad de Tofacitinib fue evaluada en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La **Tabla 1** proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 1: Ensayos clínicos Fase III de Tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4	Estudio 5	Estudio 6	Estudio 7
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	1146
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 2 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 coprimarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) <2,6 (remisión).

mTS S= puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70) = mejora del ≥20 % (≥70 %) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable, ADA = adalimumab, MTX = metotrexato.

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la **Tabla 2** se indican los porcentajes de los pacientes tratados con Tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios 1-7. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en los meses 3 y 6, frente a los que recibieron placebo (o frente a los tratados con MTX en el Estudio 6).

En el transcurso del Estudio 7, las respuestas con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX fueron similares en comparación con adalimumab 40 mg + MTX y ambas fueron superiores que con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día.

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide (FR), edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (desde la semana 2 en los estudios 1, 2 y 5) 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 2 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 que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

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

Estudio 1: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME						
Variable	Tiempo	Placebo n= 122	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en monoterapia n= 241	Tofacitinib 10 mg 2 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		
Estudio 2: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME						
Variable	Tiempo	Placebo + FARME n= 158	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + FARME(s) n= 312	Tofacitinib 10 mg 2 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		
Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX						
Variable	Tiempo	Placebo n= 105	Tofacitinib 2 veces al día + MTX		Adalimumab 40 mg c2s + MTX n= 199	
			5 mg n= 198	10 mg n= 197		
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	
Estudio 4: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX						
Variable	Tiempo	Placebo + MTX n= 156	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX n= 316	Tofacitinib 10 mg 2 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
Estudio 5: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF				
Variable	Tiempo	Placebo + MTX n= 132	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX n= 133	Tofacitinib 10 mg 2 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
Estudio 6: MTX-naïve				
Variable	Tiempo	MTX n= 184	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en monoterapia n= 370	Tofacitinib 10 mg 2 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***
Estudio 7: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	Tiempo	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día n= 384	Tofacitinib 5 mg 2 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 Estudio 6), # $p < 0,05$ – Tofacitinib 5 mg + MTX versus Tofacitinib 5 mg en Estudio 7 (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)

c2s = cada 2 semanas, n = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora $\geq 20, 50, 70$ %, 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 Fase III 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 2 veces al día, respectivamente, en comparación con los de placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La **Tabla 3** muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG] $< 2,6$) en el Estudio 2, 3 y 5.

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

	Tiempo	N	%
Estudio 5: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
Estudio 2: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg 2 veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg 2 veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg 2 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, c2vs = cada 2 semanas, vn = 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 el Estudio 4 y 6, 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 el Estudio 4, la administración de 10 mg de Tofacitinib 2 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 2 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 $\leq 0,5$) 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) 2 veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX).

Como se muestra en la **Tabla 4**, en el Estudio 6 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 tratados con 5 o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX.

Tabla 4: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

Estudio 4: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
	Placebo + MTX n=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX n=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + MTX n=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg 2 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)
Estudio 6: MTX-naïve					
	MTX n= 168	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día

	Media (DE) ^a	día n= 344 Media (DE) ^a	Diferencia media respecto a MTX ^d (IC)	día n= 368 Media (DE) ^a	Diferencia media respecto a MTX ^d (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 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 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 2 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 1, 2, 3 y 5) y en el mes 6 (Estudios 2 y 3). Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg o 10 mg 2 veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en los Estudios 1 y 2. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los Estudios 2, 3 y 5 se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
n=96	n=185	n=183	n=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
Estudio 5: 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 2 veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + FARME(s)	
Estudio 2: 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 se evaluó con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib 2 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 los Estudios 1, 4 y 5. En el estudio 4, 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 2 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 los estudios 3 y 4, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con Tofacitinib.

La mejora del sueño se evaluó utilizando las escalas de los 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 2 veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en los Estudios 2, 3 y 4. En los estudios 3 y 4, 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 2 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 período de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completo.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio 8 fue un estudio posautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, de gran tamaño (n = 4362) en pacientes de ≥50 años con AR y al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de bypass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, p. ej., nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares). Se requirió que los pacientes se encontrasen con una dosis estable de MTX al ingresar al estudio; durante el mismo se permitió ajuste de dosis.

Los pacientes se aleatorizaron a Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada 2 semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de valoración primarias fueron neoplasia maligna (excluyendo cáncer de piel no melanoma [CPNM]) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración se enmascararon. Se trató de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requirió al menos 1500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el grupo de tratamiento de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg 2 veces al día. Para los pacientes en la rama Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, se analizaron los datos recolectados antes y después del cambio de dosis en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado.

El estudio no cumplió con el criterio de no inferioridad para la comparación primaria de las dosis combinadas de Tofacitinib con el inhibidor del TNF ya que el límite superior del IC 95% para el cociente de riesgo (HR) excedió el criterio de no inferioridad preespecificado de 1,8 para MACE adjudicado y neoplasias malignas (excluyendo CPNM) adjudicadas.

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

Acontecimiento cardiovascular adverso mayor (incluyendo infarto de miocardio)

Se observó un incremento de infarto de miocardio no fatal en pacientes tratados con Tofacitinib, comparado con inhibidores del TNF.

Tabla 6: Tasa de incidencia (IR) y HR para eventos adversos cardiovasculares mayores e infarto de miocardio

		Tofacitinib 10 mg 2veces/día ^a	Todo Tofacitinib ^b	Inhibidor TNF
Eventos adversos cardiovasculares mayores^c				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes-año	0,91 (0,67- 1,21)	1,05 (0,78- 1,38)	0,98 (0,79- 1,19)	0,73 (0,52- 1,01)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	1,24 (0,81- 1,91)	1,43 (0,94- 2,18)	1,33 (0,91- 1,94)	
Infarto De miocardio fatal^c				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes -año	0,00 (0,00 - 0,07)	0,06 (0,01 - 0,18)	0,03 (0,01 - 0,09)	0,06 (0,01 - 0,17)

HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	0,00 (0,00 - Inf)	1,03 (0,21 - 5,11)	0,50 (0,10 - 2,49)	
Infarto de miocardio no Fatal^c				
IR (IC 95 %) por cada 100 pacientes -año	0,37 (0,22 - 0,57)	0,33 (0,19 - 0,53)	0,35 (0,24 - 0,48)	0,16 (0,07 - 0,31)
HR (IC 95 %) vs inhibidor TNF	2,32 (1,02 - 5,30)	2,08 (0,89 - 4,86)	2,20 (1,02 - 4,75)	
Tromboembolismo venoso (TEV)^d				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
EP^d				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	2,93 (0,79; 10,83)	8,26(2,49; 27,43)	5;53 (1,70; 18,02)	
TVP^d				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

a. El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día como resultado de la modificación del estudio.

b. Combinación de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 veces al día

c. Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 60 días luego de discontinuar el tratamiento.

d Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a su interrupción.

Abreviaturas: MACE = acontecimientos cardiovasculares adversos mayores, IM = infarto de miocardio, TEV = tromboembolismo venoso, EP = embolismo pulmonar, TVP = trombosis venosa profunda, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, Inf = infinito

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de infarto de miocardio (fatal y no fatal) se identificaron utilizando un modelo multivariado de Cox con selección hacia atrás: edad de ≥ 65 años, masculino, tabaquismo actual o el antecedente de este, historia de diabetes, e historia de enfermedad arterial coronaria (que incluye infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable, o procedimientos en arteria coronaria).

Neoplasias malignas

Se observó un incremento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en pacientes tratados con Tofacitinib comparado con inhibidores del TNF.

Tabla 7: IR y HR para neoplasias malignas (excluyendo el CPNM)^a

	Tofacitinib 5 mg 2 veces /día	Tofacitinib 10 mg 2 veces/día ^b	Todo Tofacitinib ^c	Inhibidor TNF
Neoplasias malignas excluyendo CPNM				
IR (IC 95 %) por cada 100 pacientes-año	1,13 (0,87 - 1,45)	1,13 (0,86 - 1,45)	1,13 (0,94 - 1,35)	0,77 (0,55- 1,04)
HR (IC 95 %) vs inhibidor TNF	1,47 (1,00 - 2,18)	1,48 (1,00 - 2,19)	1,48 (1,04 - 2,09)	
Cáncer de pulmón				

IR (IC 95 %) por cada 100 pacientes-año	0,23 (0,12 – 0,40)	0,32 (0,18 – 0,51)	0,28 (0,19 – 0,39)	0,13 (0,05 – 0,26)
HR (IC 95 %) vs inhibidor TNF	1,84 (0,74 – 4,62)	2,50 (1,04 – 6,02)	2,17 (0,95 – 4,93)	
Linfoma				
IR (IC 95 %) por cada 100 pacientes-año	0,07 (0,02 - 0,18)	0,11 (0,04 – 0,24)	0,09 (0,04 – 0,17)	0,02 (0,00 – 0,10)
HR (IC 95 %) vs inhibidor TNF	3,99 (0,45 - 35,70)	6,24 (0,75 - 51,86)	5,09 (0,65 - 39,78)	
Cáncer de piel no melanoma				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

a. Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o luego de discontinuar el tratamiento, hasta el final del estudio.

b. El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día como resultado de la modificación del estudio.

c. Combinación de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 veces al día

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron identificados utilizando un modelo multivariado de Cox con selección hacia atrás: edad de ≥ 65 años y tabaquismo actual o antecedente de este.

Tromboembolismo venoso

En un análisis intermedio del Estudio 8, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de embolismo pulmonar (EP) tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC 95 %) de EP para Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, Tofacitinib 5 mg 2 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 2 veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg 2 veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC 95 %) de TVP para Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, Tofacitinib 5 mg 2 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 2 veces al día fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg 2 veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidad

Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas.

Tabla 8: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de mortalidad^a

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día_b	Ambas dosis de Tofacitinib_c	Inhibidor del TNF (iTNF)
Mortalidad (cualquier causa)				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	

Infecciones mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Acontecimientos CV mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Neoplasias malignas mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

^b El grupo de tratamiento de Tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de Tofacitinib 10 mg dos veces al día a Tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.

^c Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día.

Abreviaturas: TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, CV = cardiovascular, Inf = infinito

Infecciones graves

Para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia (IC 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 2 veces al día, Tofacitinib 5 mg 2 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 8.

Artritis Psoriásica

La eficacia y la seguridad de Tofacitinib se evaluó en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo Fase III en pacientes adultos con AP 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 9 evaluó a 422 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada previa (debido a falta de eficacia o intolerancia) a un FARME sintético convencional (FARMEsc) (MTX para el 92,7 % de los pacientes); el 32,7 % había tenido una respuesta previa inadecuada a >1 FARMEsc o 1 FARMEsc y un FARME sintético dirigido (FARMEsd). En este estudio, no se admitió el tratamiento previo con un inhibidor de TNF. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 FARMEsc de forma concomitante; 83,9 % recibió MTX, 9,5 % sulfasalazina y 5,7% leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la AP 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 aleatorizados a Tofacitinib recibieron 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día durante 12 meses. Los incluidos en el grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 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 10 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; 71,6 % recibió MTX, 15,7 % sulfasalazina y 8,6 % leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la AP 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 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día durante 6 meses. Los del grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día hasta el mes 6.

Signos y síntomas

El tratamiento con Tofacitinib produjo mejoras significativas en algunos signos y síntomas de la AP, 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 9**.

Tabla 9: Proporción (%) de pacientes con AP que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios 9 y 10

Grupo de tratamiento	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales ^a (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF ^b	
	Estudio 8			Estudio 9 ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 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 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral; PASI = índice de gravedad y área de la psoriasis; PASI75 = mejora $\geq 75\%$ en el PASI.

^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 Estudio 9 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 $\geq 3\%$ y PASI >0 .

Tanto los pacientes que no habían recibido inhibidores de TNF previamente como los 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 AP 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 con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en ambos estudios en la semana 2 (primera evaluación posterior al inicio del estudio) en comparación con el placebo.

En el Estudio 9, 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 95%: 9,9-29,1]) en el mes 3. En el Estudio 10, 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 95 %: -1,0-17,8] en el mes 3).

Respuesta radiográfica

En el estudio 9, 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 $>0,5$) se evaluó en el mes 12. En el mes 12, el 96 % y el 98 % de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 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 $\leq 0,5$).

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 2 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 10**).

Tabla 10: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de AP - Estudios 9 y 10.

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	
	Estudio 8			Estudio 9	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 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 antiinflamatorio 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 9 y 10 fue del 53 % y el 50 %, respectivamente, en pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, del 31 % y el 28 %, respectivamente, en los que recibieron placebo, y del 53 % en los que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (Estudio 9 solamente).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el SF-36v2 y la fatiga con la FACIT-F. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 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 9 y 10 (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 (Estudio 9 y 10) y el mes 12 (Estudio 9).

Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 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 los Estudios 9 y 10 (p nominal $\leq 0,05$).

Espondilitis anquilosante

El programa de desarrollo clínico de Tofacitinib para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó un ensayo confirmatorio controlado con placebo (Estudio 11). El estudio 11 fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 48 semanas de tratamiento en 269 pacientes adultos que habían tenido una respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes fueron aleatorizados y tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o con placebo durante 16 semanas de tratamiento ciego y, posteriormente, todos pasaron a Tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 32 semanas adicionales. Los pacientes tenían enfermedad activa según lo definido por el Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) y una puntuación de dolor de espalda (pregunta 2 del BASDAI) mayor o igual a 4 a pesar del tratamiento con AINE, corticosteroides o FARME.

Aproximadamente el 7 % y el 21 % de los pacientes utilizaron metotrexato o sulfasalazina, respectivamente, de forma concomitante desde el inicio del estudio hasta la semana 16. Se permitió a los pacientes recibir una dosis baja estable de corticosteroides orales (recibida por el 8,6 %) y/o AINE (recibida por el 81,8 %) desde el inicio del estudio hasta la semana 48. El 22% de los pacientes tuvo una respuesta inadecuada a 1 o 2 inhibidores del TNF. La variable primaria fue evaluar la proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 en la semana 16.

Respuesta clínica

Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mayores mejorías en las respuestas ASAS20 y ASAS40 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 10). Las respuestas se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Tabla 11: Respuestas ASAS20 y ASAS40 en la semana 16, estudio 11

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%
Respuesta ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Respuesta ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**

* Controlado por error de tipo I.

** $p < 0,0001$

La eficacia de Tofacitinib se demostró en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con FARMEb y con respuesta inadecuada (RI) a TNF/pacientes que habían recibido FARMEb (sin RI) (Tabla 11).

Tabla 12: Respuestas ASAS20 y ASAS40 (%) en la semana 16, según tratamiento previo, Estudio 11

Historial de tratamiento previo	Variables de eficacia					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N	Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)
Sin tratamiento previo con FARMEb	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
Uso de iTNF-RI o FARMEb (sin RI)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = mejoría desde el inicio del estudio ≥ 20 % y ≥ 1 unidad de aumento en al menos 3 dominios en una escala de 0 a 10, y sin empeoramiento de ≥ 20 % y ≥ 1 unidad en el dominio restante; ASAS40 = mejoría desde el inicio del estudio ≥ 40 % y ≥ 2 unidades en al menos 3 dominios en una escala de 0 a 10 y sin ningún empeoramiento en el dominio restante; FARMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IC = intervalo de confianza; Sin IR = sin respuesta inadecuada; iTNF-RI = respuesta inadecuada al inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Las mejorías en los componentes de la respuesta ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad fueron mayores en Tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo en la semana 16, como se muestra en la Tabla 13. Las mejorías se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Tabla 13: Componentes de ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en la semana 16, Estudio 11

Componentes de ASAS	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)		Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)
	Inicio del estudio (media)	Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)	Inicio del estudio (media)	Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)	
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
Dolor raquídeo total (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
Inflamación (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Puntuación BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5

					(-0,67; -0,37)**
PCRus ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAS-CRP ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* Controlado por error de tipo I.

** $p < 0,0001$.

^a Medido en una escala de valoración numérica de 0 = no activo o sin dolor, a 10 = dolor muy activo o el más intenso.

^b Índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante (BASFI) medido en una escala de valoración numérica de 0 = fácil a 10 = imposible.

^c La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez de la columna notificadas por el paciente en BASDAI.

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

^e Índice de Bath de movilidad de la columna en espondilitis anquilosante (BASMI).

^f Proteína C reactiva ultrasensible.

^g Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante con proteína C reactiva (ASDAS-CRP)

LSM = media de los mínimos cuadrados.

Otros resultados relacionados con la salud

Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mayores mejorías desde el inicio del estudio en la Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) (-4,0 frente a -2,0) y en la puntuación total de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías consistentemente mayores con respecto a los valores al inicio del estudio en el dominio del resumen del componente físico (RCF) del cuestionario SF-36 versión 2 (SF-36v2) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16.

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 (Estudios 12 y 13) seguidos de 1 estudio de mantenimiento (Estudio 14). 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 Fase III de Tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces al día en pacientes con CU

	Estudio 12	Estudio 13	Estudio 14
Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día Tofacitinib 10 mg 2 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
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 (Estudio 15). Los pacientes que completaron los estudios de inducción (Estudio 12 u 13) pero no alcanzaron una respuesta clínica, o los que completaron o se retiraron prematuramente debido al fracaso del tratamiento del estudio de mantenimiento (Estudio 14) fueron elegibles para Estudio 14. Los pacientes de los Estudio 12 u 13, que no alcanzaron la respuesta clínica después de 8 semanas en el Estudio 15, abandonaron este estudio. La reducción gradual de corticosteroides también fue necesaria al ingresar en el Estudio 14.

Datos de eficacia de la inducción (Estudios 12 y 13)

La variable principal de los Estudios 12 y 13 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 2 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 (Estudios 12 y 13)

Variable	Estudio 12			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg 2 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%*
Variable	Estudio 13			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg 2 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 ≥ 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 los tratados con Tofacitinib 10 mg 2 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 2 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 (Estudios 11 y 12, lectura endoscópica centralizada)

Estudio 11		
	Placebo n= 122	Tofacitinib 10 mg 2 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 12		
Variable	Placebo n= 112	Tofacitinib 10 mg 2 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).

En la primera visita programada, a la semana 2, y en las posteriores se observaron diferencias significativas entre Tofacitinib 10 mg 2 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 (Estudio 13)

Los pacientes que completaron 8 semanas en los estudios de inducción 11 y 12, y alcanzaron la respuesta clínica se volvieron a aleatorizar en el Estudio 13; el 30,2 % (179/593) de los pacientes estaban en remisión al inicio de este estudio.

La variable principal en el Estudio 14 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 en remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del Estudio 14.

Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 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 (Estudio 13)

Variable	Lectura endoscópica centralizada			Lectura endoscópica local		
	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día n= 197	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg 2 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 (Estudios 10 y 11) de la puntuación del 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. Los pacientes debían tener una respuesta clínica al inicio del Estudio de mantenimiento 12.

^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 2 veces al día, n= 55 para Tofacitinib 10 mg 2 veces al día.

^g n= 101 para placebo, n= 101 para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, n= 87 para Tofacitinib 10 mg 2 veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de tratados con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 del Estudio 13 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 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 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 2 veces al día que para Tofacitinib 5 mg 2 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 (Estudio 13, lectura endoscópica centralizada)

Variable	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg 2 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.

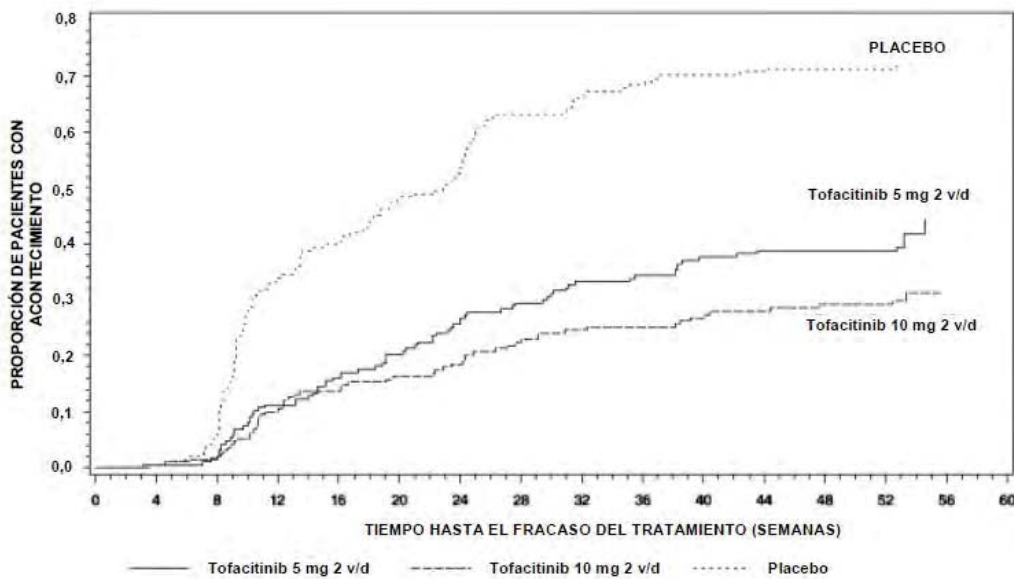
^b Incluidos los pacientes que no habían recibido inhibidores del TNF previamente.

^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 1**.

Figura 1: Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el Estudio de mantenimiento 13 (curvas de Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día frente a placebo.

$p < 0,0001$ para Tofacitinib 10 mg 2 veces al día frente a placebo.

2 v/d = 2 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 2 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 (Estudios 12 y 13). En el estudio de mantenimiento (Estudio 14, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 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 2 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) (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en los Estudios de inducción 12 y 13. En el estudio de mantenimiento 14, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones totales y 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: CU (WPAI-UC) en los estudios de inducción y mantenimiento en comparación con placebo.

Estudio de extensión abierto (14)

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 12 u 13 después de 8 semanas tomando Tofacitinib 10 mg 2 veces al día pudieron ingresar en un estudio de extensión abierto (Estudio 14). Después de 8 semanas adicionales tomando Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 15, el 53 % (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14 % (42/293) la remisión.

A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 12 u 13 con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir su dosis a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o después de la interrupción del tratamiento en el Estudio 14 (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 15. Después de 8 semanas con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 15, la remisión se alcanzó en el 35 % (20/58) de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y en el 40 % (40/99) de los que

se les interrumpió el tratamiento en el Estudio 14. En el mes 12 del Estudio 15, el 52 % (25/48) y el 45 % (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.

Además, en el mes 12 del Estudio 15, el 74 % (48/65) de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del Estudio 13 tomando Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día siguieron en remisión mientras recibían Tofacitinib 5 mg 2 veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular (AIJcp) y AP Juvenil

El programa fase III de Tofacitinib para AIJ consistió en un estudio de fase III finalizado (estudio 16) y un estudio de extensión a largo plazo en curso (estudio 17). En estos estudios se incluyeron los siguientes subgrupos de AIJ: pacientes con poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales (conocido como conjunto AIJp) y los 2 subgrupos separados de pacientes con APJ y artritis relacionada con entesitis (ARE). Sin embargo, la población de eficacia de AIJcp solo incluye los subgrupos con poliartritis FR+, poliartritis FR- u oligoartritis extendida; se han observado resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales. Los pacientes con APJ se incluyen como subgrupo de eficacia separado. Los pacientes con ARE no se incluyen en el análisis de eficacia.

Todos los pacientes elegibles en el Estudio 16 recibieron comprimidos recubiertos de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o el equivalente, en función del peso, de Tofacitinib solución oral 2 veces al día durante 18 semanas (fase inicial); los pacientes que lograron al menos una respuesta ACR30 en AIJ al final de la fase abierta fueron aleatorizados (1:1) para recibir bien Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral, o bien placebo en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración. Aquellos pacientes que no lograron una respuesta ACR30 en AIJ al final de la fase inicial abierta o que tuvieron un episodio de brote de la enfermedad en algún momento, fueron retirados del estudio. Se incluyeron un total de 225 pacientes en la fase inicial abierta. De éstos, 173 (76,9 %) fueron elegibles para ser aleatorizados en la fase doble ciego para recibir bien Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral a la dosis equivalente en función del peso 2 veces al día (n= 88) o bien placebo (n= 85). Hubo 58 (65,9 %) pacientes en el grupo de Tofacitinib y 58 (68,2 %) pacientes en el grupo de placebo que tomaron MTX durante la fase doble ciego, lo cual estaba permitido, aunque no requerido de acuerdo con el protocolo.

Hubo 133 pacientes con AIJcp (poliartritis FR+, poliartritis FR- u oligoartritis extendida) y 15 con APJ que se aleatorizaron en la fase doble ciego del estudio y se incluyeron en los análisis de eficacia que se muestran a continuación.

Signos y síntomas

Un porcentaje significativamente menor de pacientes con AIJcp del Estudio 16 tratados con Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día o el equivalente, en función del peso, de la solución oral de Tofacitinib 2 veces al día, empeoró en la semana 44 en comparación con los tratados con placebo. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes con AIJcp tratados con Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral logró respuestas ACR30, 50 y 70 en AIJ en comparación con los tratados con placebo en la semana 44 (**Tabla 19**).

La aparición de brotes y los resultados de ACR 30/50/70 en AIJ fueron favorables para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida y AIJ AP Juvenil, y fueron consistentes con los del estudio de la población en general.

En la semana 2 de la fase inicial abierta del estudio 16, la respuesta ACR30 en AIJ en pacientes con AIJp fue del 45,03%.

Tabla 19: Variables primarias y secundarias de eficacia en pacientes con AIJp en la semana 44* del estudio 16 (todos los valores p <0,05)

Variable primaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Tasa de aparición	Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)
Aparición de brotes	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (n=66)	53%	

Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Tasa de respuesta	Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)
AIJ ACR30	Tofacitinib 5mg 2 veces al día(n=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (n=66)	47%	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (n=66)	47%	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (n=66)	38%	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Media de LS (SEM)	Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego en el índice de discapacidad CHAQ	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (n=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = cuestionario de evaluación de la salud infantil (*Childhood Health Assessment Questionnaire*); IC = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; n = número de pacientes con observaciones en la visita; N = número total de pacientes; AIJ = Artritis Idiopática Juvenil; SEM = error estándar de la media

* La fase doble ciego de 26 semanas de duración abarca desde la semana 18 hasta la semana 44 y tras el día de la aleatorización.

Las variables de eficacia controladas por error de tipo I se analizan en el siguiente orden: Aparición del brote, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, Índice de discapacidad CHAQ.

En la fase doble ciego, cada uno de los componentes de la respuesta ACR en AIJ mostró una mejoría superior desde el inicio de la fase abierta (día 1) en la semana 24 y la semana 44 para los pacientes con AIJp tratados con Tofacitinib solución oral a dosis de 5 mg 2 veces al día o a la dosis equivalente en función del peso 2 veces al día en comparación con los que recibieron placebo en el Estudio 16.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Los cambios en la función física en el estudio 16 se midieron mediante el índice de discapacidad CHAQ. En la semana 44, el cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego del índice de discapacidad CHAQ en pacientes con AIJcp fue significativamente menor en el grupo de Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día o la dosis equivalente en función del peso de Tofacitinib solución oral 2 veces al día en comparación con placebo (**Tabla 17**).

El cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego de los resultados del índice de discapacidad CHAQ fue favorable para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis RF-, oligoartritis extendida y AIJ APJ, y fue consistente con los del estudio de la población en general.

FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético de Tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de aproximadamente 3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en 24-48 horas con una acumulación insignificante tras la administración 2 veces al día.

Absorción

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 $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 32 %. En los estudios clínicos, Tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Aproximadamente el 40 % de 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.

Metabolismo

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, o OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

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 poblacional

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 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 $C_{m\acute{a}x}$ más altas y $C_{m\acute{i}n}$ más bajas 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 AP activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina [Clcr]: 50-80 ml/min), moderada (Clcr: 30-49 ml/min), y grave (Clcr <30 ml/min) tenían un AUC de un 37 %, 43 % y 123 % mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. En los pacientes 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 pacientes con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40 % (IC 90 %: 1,5- 95 %) más alta en comparación con los pacientes con una función renal normal. En los estudios clínicos, Tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de Clcr <40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

Insuficiencia hepática

Los pacientes 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 pacientes con función hepática normal. En los estudios clínicos, Tofacitinib no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Interacciones

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

Población pediátrica

Farmacocinética en pacientes pediátricos con Artritis Idiopática Juvenil

El análisis farmacocinético poblacional basado en los resultados de Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día y la dosis equivalente en función del peso de Tofacitinib solución oral 2 veces al día mostró que tanto el aclaramiento como el volumen de distribución de Tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJ. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib (AUC), en función de la edad, raza, sexo, tipo de paciente o gravedad inicial de la enfermedad. Se estimó que la variabilidad entre sujetos (% coeficiente de variación) en el AUC era aproximadamente del 24 %.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica

La dosis recomendada es de 5 mg administrados por vía oral 2 veces al día.

Ajuste de la dosis

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

Espondilitis Anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada es de 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) administrados 2 veces al día por vía oral durante 8 semanas, y de 5 mg administrados 2 veces al día como mantenimiento.

En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg 2 veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg 2 veces al día como mantenimiento. La terapia de inducción con **TERFANIB®** se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

No se recomienda **TERFANIB®** 10 mg 2 veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, MACE y neoplasias malignas **TERFANIB** se puede considerar a dosis de 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.

Reinicio de tratamiento en Colitis Ulcerosa

Si se interrumpe el tratamiento o si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB**® 5 mg) 2 veces al día. El período 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 (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB**® 5 mg) 2 veces al día.

AJ de curso poliarticular y AP Juvenil

TERFANIB® se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX. La dosis recomendada de **TERFANIB**® en pacientes de ≥ 40 kg es 5 mg 2 veces al día.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones del laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo con la gravedad de las alteraciones analíticas según las **Tablas 19, 20 y 21**.

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

Tabla 20: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAL ≥ 750	La dosis debe mantenerse
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de TERFANIB ® 5 mg) 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 1 comprimido recubierto de TERFANIB ® 5 mg 2 veces al día. En los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de TERFANIB ® 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea >750 , reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL <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) <1000 células/mm³. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1200 células/mm³.

Tabla 21: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	La dosis debe mantenerse
RAN entre 500 y 1000	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 >1000 . Para los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de TERFANIB ® 5 mg) 2 veces al día, la dosis se debe reducir a TERFANIB ® 5 mg 2 veces al día. Para los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de TERFANIB ® 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea >1000 , reanude el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN <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. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl.

Tabla 22: Valor de hemoglobina bajo

Valor analítico	Recomendación
-----------------	---------------

(g/dl)	
Reducción $\leq 2,0$ g/dl y valor $\geq 9,0$ g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción $> 2,0$ g/dl o valor $< 8,0$ 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 **TERFANIB** se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del CYP450 3A4 (p. ej., ketoconazol) y uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol) de la siguiente manera:

- La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando **TERFANIB** 5 mg 2 veces al día (pacientes adultos y pediátricos).
- La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg 2 veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB** 5 mg) 2 veces al día.

En pacientes pediátricos únicamente: los datos disponibles sugieren que se observa una mejora clínica dentro de las 18 semanas posteriores al inicio del tratamiento con **TERFANIB**. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en un paciente que no muestre una mejora clínica dentro de este periodo de tiempo.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Tabla 23: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Insuficiencia renal	Clcr	Ajuste de 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 en hemodiálisis)	< 30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg 2 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 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg 2 veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Tabla 24: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de 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 2 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 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg 2 veces al día.
Grave	Child-Pugh C	TERFANIB [®] no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Población pediátrica



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tofacitinib en menores de 2 años con AIJ poliarticular y AP Juvenil. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones (p. ej., CU). No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

TERFANIB se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que componen **TERFANIB**.
- Tuberculosis activa, infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

-de 65 años y mayores

-con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actuales, desde hace mucho tiempo o fueron durante mucho tiempo en el pasado);

-con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes ≥ 65 años

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio, neoplasias malignas y mortalidad, Tofacitinib en pacientes ≥ 65 años, solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

TEV

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido 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.

En un análisis exploratorio a posteriori dentro de este estudio, en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con Tofacitinib que, a los 12 meses de tratamiento, tenían un nivel de dímero D $\geq 2 \times$ LSN en comparación con aquellos con un nivel de dímero D $< 2 \times$ LSN; esto no se manifestó en los pacientes tratados con inhibidores del TNF. La interpretación está limitada por el bajo número de acontecimientos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio del estudio, en el mes 12 y al final del estudio). En los pacientes que no tuvieron TEV durante el estudio, la media de los niveles de dímero D se redujo significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D $\geq 2 \times$ LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30 % de los pacientes sin acontecimientos posteriores de TEV, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio.

No se recomienda Tofacitinib 10 mg 2 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.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno

hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con Tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

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

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.

TVR

Se ha notificado trombosis venosa retiniana (TVR) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica urgente en caso de que experimenten síntomas indicativos de TVR.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos (incluyendo criptococosis y neumocistosis), virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman Tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en algunas zonas de Asia. Los pacientes con AR 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 la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada para inmunodeprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y vigilar al paciente.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada y diabéticos, se debe tener precaución al tratar estas poblaciones. En pacientes mayores de 65 años, Tofacitinib únicamente debería utilizarse si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el RAL al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.

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 realizar una evaluación para descartar infección latente o activa, que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar, antes y durante la administración de Tofacitinib según las guías correspondientes.

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 médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los que tienen resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral, incluido el virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Tofacitinib. En pacientes tratados con Tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses y coreanos.
- Pacientes con AR prolongada tratado con anterioridad con ≥ 2 FARME biológicos.
- Pacientes con RAL < 1000 células/mm³.
- Pacientes tratados con 10 mg 2 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 estudios clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib.

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes que toman Tofacitinib.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, Tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Tofacitinib en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que se produzca hipoglucemia.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes, particularmente con AIJcp y AP Juvenil, tengan el esquema de vacunación actualizado según las normativas vigentes. 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 el grado de inmunosupresión preexistente.

La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse según las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido ≥ 2 FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna del 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 la serología.

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 con medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con Tofacitinib.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Tofacitinib puede afectar las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

En un estudio posautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con AR que tenían ≥ 50 años y con al menos un factor de riesgo CV, se observó un incremento en la incidencia de neoplasias malignas (excluyendo CPNM), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en comparación con los inhibidores del TNF.

Se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con Tofacitinib en otros estudios clínicos y en la fase posterior de comercialización.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior de comercialización incluyendo, pero no limitados a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

En los pacientes de ≥ 65 años, actualmente fumadores o con antecedente de tabaquismo y en pacientes con otros factores de riesgo para neoplasias malignas (ej. neoplasia maligna actual o antecedente de neoplasia maligna distinta a CPNM tratado con éxito) Tofacitinib solo debería usarse si no existen otras alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con Tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día que en los tratados con 5 mg 2 veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.

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 (algunas con evolución fatal) en pacientes tratados con Tofacitinib en estudios 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 eventos. Se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes asiáticos con AR porque tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en estudios 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 (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis y 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.

Fracturas
Se han observado fracturas en pacientes tratados con Tofacitinib.

Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes que usan corticosteroides, independientemente de la indicación y la dosis.

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. Ante la aparición de alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con Tofacitinib.

Excipientes

Los comprimidos de Tofacitinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES**Interacciones farmacológicas**

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización en combinación con medicamentos biológicos, tales como antagonistas del anti-TNF, antagonistas de la interleucina (IL)-1R, antagonistas de la IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de la IL-17, antagonistas de la IL-12/IL-23, antagonistas de las integrinas, moduladores selectivos de la coestimulación e 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.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de Tofacitinib y MTX frente a Tofacitinib en monoterapia en los estudios clínicos de AR.

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

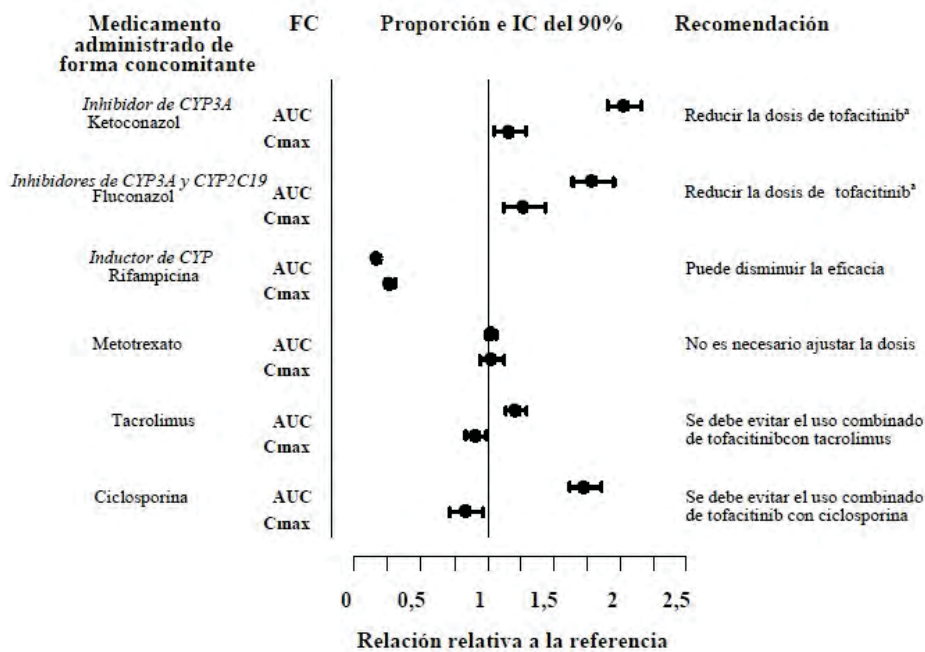
Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de Tofacitinib

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 (p. ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

La exposición a Tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina). Es poco probable que las drogas que solo inhiben el CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de Tofacitinib.

La administración concomitante con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A4 y potente del CYP2C19), tacrolimus (inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de Tofacitinib, mientras que rifampicina (inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de Tofacitinib. La administración concomitante de Tofacitinib con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver **Figura 2**). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con Tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{\max} de Tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{\max} de Tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Tofacitinib en pacientes con AR (ver **Figura 2**).

Figura 2. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética 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 2 veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg 2 veces al día. La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg 2 veces al día (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Influencia potencial de Tofacitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

La administración concomitante de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética 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.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un RAL <750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves, por lo que no se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con Tofacitinib en esa situación. 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 del RAL.

Neutrófilos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con

un RAN <1000 células/mm³ y en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1200 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.

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 <9 g/dl y en pacientes pediátricos con un valor de hemoglobina inferior a 10 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.

Control de lípidos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con un aumento del colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los mayores efectos se observaron dentro de 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 LDL relacionado con Tofacitinib puede reducirse al nivel basal mediante la administración de estatinas.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. 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 use en combinación con fármacos potencialmente hepatotóxicos como MTX. Se recomienda un control rutinario del hepatograma y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las transaminasas. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de Tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Pacientes de edad avanzada

La población de pacientes de edad avanzada tiene, en general, un mayor riesgo de acontecimientos adversos, y de mayor gravedad; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad**Embarazo**

No existen estudios clínicos 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 perinatal y posnatal.

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante el embarazo.

Fertilidad

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 la finalización.

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

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. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Tofacitinib sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS**Artritis Reumatoidea**

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con Tofacitinib fueron neumonía (1,7 %), herpes zóster (0,6 %), infección del tracto urinario (0,4 %), celulitis (0,4 %),

diverticulitis (0,3 %) y apendicitis (0,2 %). Entre las infecciones oportunistas se notificaron casos de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptocosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada. También pueden ocurrir otras infecciones graves que no fueron notificadas en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo o MTX fueron cefalea (3,9 %), infecciones del tracto respiratorio superior (3,8 %), infecciones virales del tracto respiratorio superior (3,3 %), diarrea (2,9 %), náuseas (2,7 %) e hipertensión (2,2 %).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8 % en los que recibían Tofacitinib. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción fueron herpes zóster (0,19 %) y neumonía (0,15 %).

Artritis Psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AP activa tratados con Tofacitinib fue consistente con el observado en pacientes con AR tratados con Tofacitinib.

Espondilitis Anquilosante

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EA 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 2 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 fue consistente con el de Tofacitinib para la indicación de AR.

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, AP 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), 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 25. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$	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 viral Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Fascitis necrosante Encefalitis Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección	

			Neumonía Bacteriana Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma Cáncer de pulmón	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Linfopenia	Leucopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Gamma- glutamyltransferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Acné	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético		

conjuntivo					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

**Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoidea

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N = 4 362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los tratados con 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 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (*Hazard Ratio*, HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 2,93 (0,79; 10,83) y 8,26 (2,49; 27,43) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes tratados con Tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría (97 %) tenía factores de riesgo de TEV.

Espondilitis Anquilosante

En los estudios clínicos controlados aleatorizados fase II y fase III combinados, no hubo acontecimientos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) a quienes se les administró Tofacitinib durante un máximo de 48 semanas.

Colitis Ulcerosa

En el ensayo de extensión en curso en CU, se han observado casos de EP y TVP en pacientes que toman Tofacitinib 10 mg 2 veces al día y con factores de riesgo de TEV subyacentes.

Artritis Reumatoidea

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño (n = 4362), aleatorizado, en pacientes de ≥ 50 años con AR y al menos un factor de riesgo CV adicional, las tasas de incidencia (IC 95 %) de infarto de miocardio no fatal para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, Tofacitinib 10 mg 2 veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), y 0,16 (0,07; 0,31) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Se reportaron pocos infartos de miocardio fatales con tasas similares en pacientes tratados con Tofacitinib comparado con inhibidores del TNF. El estudio requirió al menos 1500 pacientes con un seguimiento durante 3 años.

Neoplasias malignas excluyendo el cáncer de piel no melanoma

Artritis Reumatoidea

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño (n = 4362), aleatorizado, en pacientes de ≥ 50 años con AR y al menos un factor de riesgo CV, las tasas de incidencia (IC 95 %) de cáncer de pulmón para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, Tofacitinib 10 mg 2 veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18; 0,51), y 0,13 (0,05; 0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. El estudio requirió al menos 1500 pacientes con un seguimiento durante 3 años.

Las tasas de incidencia (IC 95%) de linfoma para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, Tofacitinib 10 mg 2 veces al día e inhibidores del TNF fueron (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), y 0,02 (0,00; 0,10) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente.

Infecciones generales

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados Fase III, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con Tofacitinib en monoterapia 5 mg 2 veces al día (un total de 616 pacientes) y 10 mg 2 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 Fase III con tratamiento previo con FARME, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con Tofacitinib más FARME, a la dosis de 5 mg 2 veces al día (un total de 973 pacientes) y de 10 mg 2 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 4867 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 2 veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año con 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento previo con FARME (3117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

En los estudios aleatorizados de inducción Fase II/III de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1 % (198 pacientes) en el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día comparado con el 15,2 % (43 pacientes) en el grupo placebo. En el estudio aleatorizado de mantenimiento Fase III de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9 % (71 pacientes) en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y del 39,8 % (78 pacientes) en el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 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 % (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 (49,4 % de los pacientes, un total de 572).

Infecciones graves

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año. En el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 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 2 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 2 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.

Espondilitis anquilosante

En los estudios clínicos fase II y fase III combinados, entre los 316 pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) dando lugar a un índice de 0,43 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año.

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 4271 pacientes incluidos en los estudios 1-6 de AR, 608 tenían ≥ 65 años, incluidos 85 ≥ 75 años. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con Tofacitinib ≥ 65 años, fue más alta con respecto a los 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 esta población.

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N = 4362), aleatorizado, en pacientes con AR que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores para Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF y Tofacitinib 5 mg dos veces al día. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) para infecciones graves en pacientes ≥ 65 años fueron 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) y 3,73 (2,81; 4,85) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR) para infecciones graves en pacientes ≥ 65 años fue de 1,08 (0,74; 1,58) y 1,55 (1,10; 2,19) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses y coreanos tratados con Tofacitinib, los pacientes con AR prolongada tratados con anterioridad con \geq FARME biológicos, los pacientes con un RAL < 1000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg 2 veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster.

En un estudio de seguridad posautorización a gran escala aleatorizado (N = 4 362) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los acontecimientos de herpes zóster en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de herpes zóster para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) y 1,18 (0,90; 1,52) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL < 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 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL <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 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día combinadas.

Los RAL confirmados <750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAN p<1000 células/mm³ en el 0,08 % de los pacientes con las dosis de 5 mg 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN <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 estudios clínicos controlados.

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

Plaquetas

Los pacientes en los estudios clínicos controlados en fase III (AR, APs, EA y CU) debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100 000 células/mm³ para ser elegibles para la inclusión; por tanto, no hay información disponible de pacientes con un recuento de plaquetas < 100 000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con Tofacitinib.

Análisis de enzimas hepáticas

Se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior normal (3 x LSN) en pacientes con AR. En los pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARME concomitantes, la interrupción o 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 Fase III de AR (0-3 meses), (Estudio 1), se observaron aumentos de la ALT >3 x LSN en el 1,65 %, 0,41 % y 0 % de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >3 x LSN en el 1,65 %, 0,41 % y 0 % de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase III de AR (0-24 meses) (Estudio 6), se observaron aumentos de la ALT >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 2 veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >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 2 veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios Fase III de AR con tratamiento previo con FARME (0-3 meses), (estudio 2-5), se observaron aumentos de la ALT >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 2 veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST >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 2 veces al día, respectivamente.

En los estudios de extensión a largo plazo de AR, en monoterapia, se observaron aumentos de la ALT > 3 x LSN en el 1,1 % y 1,4 % de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST >3 x LSN en <1,0 % en ambos grupos tratados con Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 veces al día.

En los estudios de extensión a largo plazo de AR, con tratamiento previo con FARME, se observaron aumentos de la ALT >3 x LSN en el 1,8 % y 1,6 % de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST >3 x LSN en <1,0 % en ambos grupos tratados con Tofacitinib 5 mg y 10 mg 2 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, LDL, HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez un mes después del comienzo del tratamiento con Tofacitinib en los estudios clínicos doble ciego y controlados de AR. Se observaron aumentos en dicho momento que se mantuvieron estables.

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 15 % en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y 20 % en el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el mes 12, y 16 % en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y 19 % en el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el mes 24.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron 17 % en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y 18 % en el grupo de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el mes 12, y 19 % en el grupo de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y 20 % en el grupo Tofacitinib 10 mg 2 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 estudio clínico controlado de AR, el aumento del colesterol LDL y la ApoB se redujo a los niveles basales 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 de los estudios clínicos de AR.

Población pediátrica**Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular y AP Juvenil**

Las reacciones adversas en los pacientes con AIJ en el programa de desarrollo clínico fueron consistentes en tipo y en frecuencia con las observadas en pacientes adultos con AR, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con AIJ. MTX fue el FARMEsc utilizado en combinación con mayor frecuencia (en el día 1, 156 de 157 pacientes con FARMEsc tomaron MTX). No hay datos suficientes sobre el perfil de seguridad de Tofacitinib utilizado en combinación con otros FARMEsc.

Infecciones

En la parte doble ciego de un ensayo pivotal fase III (Estudio 8), la infección fue la reacción adversa notificada con más frecuencia (44,3 %). Las infecciones fueron generalmente de leve a moderada en cuanto a gravedad.

En la población de seguridad integrada, 7 pacientes sufrieron infecciones graves durante el tratamiento con Tofacitinib durante el período de notificación (hasta 28 días después de la última dosis del medicamento del estudio), lo que representa una tasa de incidencia de 1,92 pacientes con eventos por 100 pacientes-año: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal, apendicitis, pielonefritis por *Escherichia*, absceso en una extremidad e infección del tracto urinario.

En la población de seguridad integrada, 3 pacientes tuvieron eventos no graves de herpes zóster dentro del período de notificación, lo que representa una tasa de incidencia de 0,82 pacientes con eventos por 100 pacientes/año. Un paciente adicional tuvo un evento de herpes zóster grave fuera del período de notificación.

Eventos hepáticos

Los pacientes del estudio pivotal debían tener unos niveles de AST y ALT <1,5 veces el LSN para ser elegibles para el reclutamiento. En la población de seguridad integrada, hubo 2 pacientes con aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en 2 visitas consecutivas. Ninguno de los eventos cumplió con los criterios de la Ley de Hy. Ambos pacientes estaban en tratamiento con MTX y ambos eventos se resolvieron después de la interrupción de MTX y la suspensión permanente de Tofacitinib.

Pruebas analíticas

Los cambios en las pruebas analíticas en pacientes con AIJ en el programa de desarrollo clínico fueron consistentes con los observados en adultos con AR. Los pacientes del estudio pivotal de AIJ debían tener un



TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos

recuento de plaquetas $\geq 100\ 000$ células/mm³ para ser elegibles para el reclutamiento, por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con AIJ con un recuento de plaquetas $< 100\ 000$ células/mm³ antes del inicio del tratamiento con Tofacitinib.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presenta 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 ≤ 100 mg en voluntarios sanos indican que es previsible que más del 95 % de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg: Envase conteniendo 28, 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.702

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Vicrofer SAU, Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19919629 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:41 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TERFANIB **TOFACITINIB 5 mg** *Comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Lea esta guía de *TERFANIB* detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *TERFANIB* y para qué se utiliza?

TERFANIB contiene el principio activo Tofacitinib.

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

- Artritis Reumatoidea
- Artritis Psoriásica
- Colitis Ulcerosa
- Espondilitis Anquilosante
- Artritis Idiopática juvenil de curso poliarticular y Artritis Psoriásica Juvenil

Artritis Reumatoidea

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

TERFANIB se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la Artritis Reumatoidea no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. ***TERFANIB*** 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 ***TERFANIB*** 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

TERFANIB se utiliza para tratar pacientes con Artritis Psoriásica, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si tiene Artritis Psoriásica activa, primero se le administrará otro medicamento. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera el medicamento, se le puede administrar ***TERFANIB*** para reducir los signos y síntomas de la Artritis Psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

TERFANIB se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con Artritis Psoriásica activa.

Espondilitis Anquilosante

TERFANIB se utiliza para tratar una afección llamada espondilitis anquilosante. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de la columna.

Si tiene espondilitis anquilosante, es posible que primero se le administren otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará ***TERFANIB***. ***TERFANIB*** puede ayudar



a reducir el dolor de espalda y mejorar la función física. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias normales y mejorar así su calidad de vida.

Colitis Ulcerosa

La Colitis Ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. **TERFANIB** 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.

Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular y Artritis Psoriásica Juvenil

TERFANIB se utiliza para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil poliarticular activa, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones en pacientes con un peso mayor a 40 kg

TERFANIB también se utiliza para el tratamiento de la Artritis Psoriásica Juvenil, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis, en pacientes con un peso mayor a 40 kg.

TERFANIB se puede utilizar en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular o para la Artritis Psoriásica juvenil no ha sido eficaz o no fue bien tolerado.

TERFANIB también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TERFANIB?

No tome TERFANIB

- Si es alérgico a Tofacitinib u otro componente de este medicamento.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo.
- Si está en período de lactancia
- Si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- Si tiene problemas hepáticos graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **TERFANIB**:

- Si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, tos con mucosidad o cambios en el aspecto de la mucosidad, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor abdominal, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado.
- Si presenta alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil).
- Si presenta algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si presenta infecciones que vuelven a aparecer. Informe inmediatamente a su médico si no se siente bien.
- **TERFANIB** puede reducir su capacidad para responder a las infecciones y empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección.
- Si presenta 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 **TERFANIB** y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento.
- Si presenta alguna enfermedad del pulmón crónica.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si tiene antecedentes de hepatitis B o hepatitis C. El virus puede activarse mientras esté tomando **TERFANIB**. Su médico solicitará estudios de sangre para analizar la funcionalidad del hígado antes y durante el tratamiento con **TERFANIB**.
- Si tiene 65 años o más, si alguna vez tuvo cáncer y también si fuma actualmente o ha fumado: **TERFANIB** 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 **TERFANIB**.



Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **TERFANIB**, su médico determinará si debe interrumpirlo.

- Si tiene un riesgo conocido de fracturas, por ejemplo, si tiene 65 años o más, es mujer o toma corticosteroides (por ejemplo, prednisona)
- Si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel, su médico puede recomendarle examinar periódicamente su piel mientras esté tomando **TERFANIB**.
- Si ha presentado una inflamación del intestino grueso (diverticulitis) o úlceras en el estómago o los intestinos.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma **TERFANIB**. Antes de comenzar a tomar **TERFANIB**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- Si presenta problemas de corazón, presión arterial alta, colesterol alto y también si fuma o ha fumado.
- Si ha presentado coágulos de sangre en las venas de sus piernas, brazos o pulmones, o en las arterias.

Se han notificado casos de pacientes tratados con **TERFANIB** que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas, y determinará si Tofacitinib es apropiado para usted. Si ha presentado coágulos sanguíneos en los pulmones o las venas, o tiene mayor riesgo de desarrollarlos (p. ej., si tiene un sobrepeso/obesidad, cáncer, problemas cardíacos, diabetes, si ha experimentado un ataque cardíaco en los 3 meses anteriores, ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si le han diagnosticado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos), si tiene edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que **TERFANIB** no es adecuado para usted.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta falta de aire o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o 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 **TERFANIB**, ya que éstos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cambios graves en la vista (visión borrosa, pérdida parcial o total de visión), ya que esto puede ser un signo de coágulos sanguíneos en los ojos.

Se han notificado casos de pacientes tratados con **TERFANIB** que han tenido un problema de corazón, incluido un infarto de miocardio. Su médico evaluará su riesgo para desarrollar un problema de corazón y determinará si **TERFANIB** es adecuado para usted. Hable con su médico inmediatamente si presenta signos y síntomas de infarto de miocardio, como dolor torácico grave u opresión (que puede extenderse a los brazos, mandíbula, cuello, espalda), dificultad para respirar, sudor frío, mareo o mareos repentinos.

Pruebas adicionales de control

Su médico le solicitará análisis de sangre antes de que comience a tomar **TERFANIB**, 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 rojos (anemia).

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

También se le controlarán los niveles de colesterol en la sangre y la función del hígado. Su médico evaluará sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con **TERFANIB** y las enzimas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

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

Los pacientes de 65 años o mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, infarto de miocardio y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que **TERFANIB** no es adecuado para usted.

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 presentar determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si tiene dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

La seguridad y los beneficios de Tofacitinib en niños menores de 2 años aún no se han establecido.

Otros medicamentos y TERFANIB®

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

Algunos medicamentos no deben tomarse con **TERFANIB**. Si se toman con **TERFANIB**, podrían alterar el nivel de **TERFANIB** en su cuerpo, y la dosis de **TERFANIB** podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está tomando medicamentos 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 **TERFANIB** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo 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 e inmunosupresores químicos fuertes, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina. El uso de **TERFANIB** 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 (p. ej., prednisona).

Embarazo y lactancia

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

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No se debe usar **TERFANIB** durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras toma **TERFANIB**.

Si está tomando **TERFANIB** y en período de lactancia, deje de amamantar hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con **TERFANIB**.

Conducción y uso de máquinas

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

TERFANIB contiene lactosa

Los comprimidos de **TERFANIB** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que presenta una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar **TERFANIB**.

3. ¿Cómo tomar TERFANIB?

Este medicamento debe ser indicado por un médico especialista en su enfermedad. Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

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

En caso de problemas hepáticos o renales, o si le recetan determinados medicamentos su médico puede reducir la dosis. También puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o rojos.



Si toma más TERFANIB de los que debe

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

Si olvidó tomar TERFANIB

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

Si interrumpe el tratamiento con TERFANIB

No deje de tomar **TERFANIB®** sin consultarlo con su médico.

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TERFANIB?

Al igual que todos los medicamentos, **TERFANIB** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan. Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Los efectos adversos en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis Psoriásica Juvenil fueron consistentes con los observados en pacientes adultos con Artritis Reumatoide, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con Artritis Idiopática Juvenil.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales. También se han notificado casos de cáncer de pulmón, cáncer de glóbulos blancos (linfoma) y de infarto de miocardio.

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 abdominal
- Dolor de cabeza persistente

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
- Picazón o erupción

Los signos de problemas abdominales (poco frecuentes: úlceras o perforaciones en el estómago o intestino) incluyen:

- Fiebre
- Dolor abdominal
- Sangre en materia fecal



- Cambios no justificados en los hábitos intestinales

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

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

- Falta de aire o dificultad para respirar de forma repentina
- Dolor en el pecho o 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
- Cambios graves en la vista

Los signos de infarto de miocardio (poco frecuentes) incluyen

- Dolor u opresión en el pecho (que pueden extenderse a los brazos, la mandíbula, el cuello y la espalda)
- Dificultad al respirar
- Sudor frío
- Aturdimiento o mareos repentinos

Otros efectos adversos que se han observado con **TERFANIB** 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 (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas musculares), dolor abdominal (puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, 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): cáncer de pulmón, tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas hepáticas en la sangre (signo de problemas hepáticos), aumento de creatinina en sangre (signo de problemas renales), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), fiebre, fatiga (cansancio), aumento de peso, deshidratación, desgarro muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguinces de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aire o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picazón, hígado graso, inflamación dolorosa de los divertículos del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, cáncer de piel del tipo no melanoma.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes): infección de la sangre (sepsis), linfoma (cáncer de los glóbulos blancos), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones, aumento de las enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), dolor en los músculos y articulaciones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis, infección de los tejidos blandos y la fascia.

En general, en el caso de Artritis Reumatoide se observaron menos efectos adversos cuando **TERFANIB** se administró solo que en combinación con metotrexato.



Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con TERFANIB

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de TERFANIB

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C.

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

7. Información adicional de TERFANIB

Composición de TERFANIB

- Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Tofacitinib (como citrato).
- Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry white II (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco).

Presentación de TERFANIB

TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg: Envase conteniendo 28, 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fvg.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Programa de soporte a pacientes

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551



TERFANIB/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos

www.tuteurgroup.com/puentes/

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 58.702**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19919629 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 17:03:50 -03:00