

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Xeljanz Comprimidos Recubiertos 5 mg  
(tofacitinib)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xeljanz

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto Xeljanz 5 mg contiene 8,078 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 5 mg de base libre del principio activo de tofacitinib.

Cada comprimido de Xeljanz 5 mg también contiene 62,567 mg lactosa monohidrato.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

**4. INFORMACIÓN CLÍNICA**

Toda la información proporcionada en esta sección para las indicaciones de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (PsA) y espondilitis anquilosante (AS) activa aplican a Xeljanz 5 mg dos veces al día.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa (UC) aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día.

Dos comprimidos de Xeljanz 5 mg son bioequivalentes a un comprimido de Xeljanz 10 mg y pueden ser usados como alternativa a un comprimido de Xeljanz 10 mg.

Toda la información provista en esta sección para la indicación de artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) se aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día.

**4.1. Indicaciones terapéuticas****Artritis Reumatoide**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede ser usado como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Artritis Psoriásica**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica quienes han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de Xeljanz en combinación con FARMEs biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

**Espondilitis Anquilosante**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (AS) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

**Colitis Ulcerosa**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para la inducción y mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de moderada a severamente activa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticoides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

**Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular**

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) activa en pacientes **con un peso corporal igual o superior a 40 kg.**

**4.2. Posología y método de administración**

El uso de Xeljanz no se ha estudiado y no debe usarse en combinación con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-12/IL23, anti-integrinas, moduladores selectivos de la coestimulación, y con inmunosupresores potentes, como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de que aumente la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz debe interrumpirse si un paciente presenta una infección grave hasta lograr controlarla.

**Método de administración**

Xeljanz se administra por vía oral, con o sin alimentos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Posología para Artritis Reumatoide**

Xeljanz puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES no biológicos.

La posología recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día.

**Posología para Artritis Psoriásica**

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg administrados dos veces al día en combinación con FARMES sintéticos convencionales (FARMECs).

La eficacia de Xeljanz como monoterapia no ha sido estudiada en pacientes con artritis Psoriásica.

**Posología para Espondilitis Anquilosante**

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

*Cambio de comprimidos Xeljanz a comprimidos Xeljanz XR para Espondilitis Anquilosante*

**Posología**

A los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día se les puede cambiar de tratamiento a Xeljanz XR 11 mg una vez al día el día siguiente de la última dosis de Xeljanz 5 mg.

**Posología para Colitis Ulcerosa**

La dosis recomendada de Xeljanz para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa es de 10 mg, administrada por vía oral dos veces al día como inducción, durante al menos 8 semanas, seguida por 5 mg o 10 mg administrada dos veces al día como mantenimiento según la respuesta terapéutica.

Dos comprimidos de Xeljanz 5 mg son bioequivalentes a un comprimido de Xeljanz 10 mg y pueden ser usados como alternativa a un comprimido de Xeljanz 10 mg.

Descontinuar el tratamiento de inducción en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

En el caso de pacientes refractarios al tratamiento, tales como pacientes que fracasaron previamente con la terapia con antagonistas del TNF, se debería tener en consideración para la continuación de la dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día, a fin de mantener el beneficio terapéutico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Es posible que los pacientes que no pueden mantener el beneficio terapéutico con Xeljanz 5 mg dos veces al día obtengan un beneficio al aumentar la dosis a Xeljanz 10 mg administrado dos veces al día.

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

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

*Cambio de comprimidos Xeljanz a comprimidos Xeljanz XR*

Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a Xeljanz XR 11 mg una vez al día el día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg.

**Posología para Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular**

Xeljanz se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

La dosis recomendada de tofacitinib para los pacientes con AIJcp que tengan un peso corporal igual o superior a 40kg, es tofacitinib comprimidos 5 mg dos veces al día (Tabla 1).

**Tabla 1. Dosificación recomendada de tofacitinib para los pacientes con AIJcp ~~de 2~~ con peso corporal igual o superior a 40kg**

| Peso corporal (kg) | Régimen de dosificación                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------|
| ≥40                | 5 mg ( <u>un comprimido</u> 5 mg dos veces al día)* |

**Ajustes de dosis debido a resultados anormales en análisis clínicos (consultar la Sección 4.4)**

Puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir la administración de la dosis para tratar los resultados anormales relacionados con la dosis en los análisis clínicos, entre ellos, neutropenia, anemia y linfopenia, como se describe en la Tablas 2, 3 y 4, a continuación.

Se recomienda no comenzar el tratamiento con Xeljanz en pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 2: Ajustes de Dosis para Linfopenia**

| <b>Recuento de Linfocitos</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Valor de laboratorio<br/>(células/mm<sup>3</sup>)</b>                  | <b>Recomendación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Recuento de linfocitos $\geq 750$                                         | Mantener la dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Recuento de linfocitos entre 500 y 750                                    | <p>En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el recuento sea superior a 750.</p> <p>En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, las dosis se deben reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.</p> <p>En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el recuento sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento, según sea clínicamente apropiado.</p> |
| Recuento de linfocitos $< 500$<br><br>(Confirmado por análisis repetidos) | Suspender la administración de Xeljanz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 3: Ajustes de dosis para neutropenia**

| <b>Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) bajo (consultar la Sección 4.4)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Valor de laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>                          | <b>Recomendación</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| RAN >1000                                                                     | Mantener la dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| RAN de 500 a 1000                                                             | <p>Para disminuciones constantes en este intervalo, reducir la dosis de Xeljanz o interrumpir la administración de Xeljanz hasta que el RAN sea &gt;1000 células/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Para los pacientes que reciben Xeljanz 5 mg dos veces al día, interrumpa la dosificación Xeljanz. Cuando el RAN sea &gt;1000 células/mm<sup>3</sup>, continuar con Xeljanz 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para los pacientes que reciben Xeljanz 10 mg dos veces al día, reducir la dosis de Xeljanz a 5 mg dos veces al día. Cuando el RAN sea &gt;1000 células/mm<sup>3</sup>, aumentar a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.</p> |
| RAN <500<br>(Confirmado por pruebas repetidas)                                | Interrumpir el tratamiento con Xeljanz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Se recomienda no comenzar el tratamiento con Xeljanz en pacientes con Hg <9 g/dL.

**Tabla 4: Ajustes de dosis para anemia**

| <b>Valor bajo de hemoglobina (consultar la Sección 4.4)</b>                                              |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Valor de laboratorio (g/dL)</b>                                                                       | <b>Recomendación</b>                                                                         |
| <b><u>Reducción inferior o igual a 2g/dL y superior o igual a 9,0 g/dL</u></b>                           | Mantener la dosis                                                                            |
| <b><u>Reducción superior a 2g/dL o inferior a 8,0 g/dL (confirmado en las pruebas de repetición)</u></b> | Interrumpir la administración de Xeljanz hasta que los valores de hemoglobina se normalicen. |

**Poblaciones especiales**Insuficiencia renal

Si la dosis es de Xeljanz 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día (consultar las Secciones 4.4 y 5.2). A continuación, se entregan recomendaciones específicas para cada indicación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Si la dosis es de Xeljanz 10 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg dos veces al día (consultar las Secciones 4.4 y 5.2). A continuación, se entregan recomendaciones específicas para cada indicación.

*Artritis Reumatoide*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consultar las Secciones 4.4, 5.2).

*Artritis Psoriásica*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).

*Espondilitis Anquilosante*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos sometidos a hemodiálisis) (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).

*Colitis Ulcerosa*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En el caso de pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos los que deben someterse a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).

En el caso de pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos los que deben someterse a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, pero no limitados a los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día si la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

*Insuficiencia hepática*

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

Si la dosis es de Xeljanz 10 mg dos veces al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg dos veces al día.

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

*Artritis Reumatoide*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Xeljanz no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consultar las Secciones 4.4, 5.2).

*Artritis Psoriásica*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Xeljanz no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa.

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).

*Espondilitis Anquilosante*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz en pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consultar las Secciones 4.4 y 5.2).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Colitis Ulcerosa*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz en pacientes con insuficiencia hepática severa. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

*Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función **hepática** normal es de 5 mg dos veces al día.

*Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante, Colitis Ulcerosa y Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que reciben inhibidores del citocromo P450 (CYP3A4) y del citocromo 2C19*

En el caso de las indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz 5 mg dos veces al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada del CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis recomendada es de Xeljanz 5 mg una vez al día. A continuación, se proporcionan recomendaciones específicas para cada indicación.

*Artritis Reumatoide*

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

*Artritis Psoriásica*

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada del CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Espondilitis Anquilosante*

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

*Colitis Ulcerosa*

En el caso de pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten en una inhibición moderada de CYP3A4 y en una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis de Xeljanz se debería reducir a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz se debería reducir a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

*Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular*

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 y una potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis recomendada de Xeljanz es 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

*Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante, Colitis Ulcerosa y Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que reciben inductores del citocromo P450 (CYP3A4)*

La coadministración de Xeljanz con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina) puede causar la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (consultar la Sección 4.5). La coadministración de potentes inductores del CYP3A4 con Xeljanz no es recomendada.

*Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)*

No es necesario ajustar la dosis a pacientes de 65 años y mayores.

*Población pediátrica*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xeljanz 5 mg dos veces al día en pacientes con AIJcp de 2 años a <18 años. **Los pacientes que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de tofacitinib y tomarlos con agua.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo y lactancia

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

Toda la información proporcionada en esta sección para las indicaciones de artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día.

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa aplica a Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día.

Toda la información provista en esta sección para la indicación de artritis idiopática juvenil del curso poliarticular se aplica a ~~Xeljanz 1 mg/mL Solución Oral~~ y Xeljanz 5 mg dos veces al día.

**Infecciones graves**

Se han informado infecciones graves y a veces mortales debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos y virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, entre ellos, FARMES biológicos y Xeljanz. Las infecciones graves más frecuentes informadas con Xeljanz incluyeron neumonía, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. Entre las infecciones oportunistas, con el uso de Xeljanz se informaron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, *Cryptococcus*, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, **infecciones** virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada, en lugar de localizada, pacientes con artritis reumatoide a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides, que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponerlos a sufrir infecciones. También pueden ocurrir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioidomicosis).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Xeljanz no debe administrarse a pacientes con infección activa, que incluye las infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de comenzar a administrar Xeljanz a pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o aquellos que hayan estado expuestos a tuberculosis o que tengan antecedentes de una infección grave u oportunista o que hayan vivido en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica o viajado a estas zonas, o que tengan afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a las infecciones.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Xeljanz y después de él. El tratamiento con Xeljanz debe interrumpirse si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Se deben hacer pruebas diagnósticas completas y de inmediato (adecuadas para un paciente inmunodeprimido), comenzar el tratamiento antimicrobiano adecuado y supervisar cuidadosamente a un paciente que presente una infección nueva durante el tratamiento con Xeljanz.

Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes (consultar la Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz, un inhibidor de la Janus-cinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de infección puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos en la evaluación del riesgo individual de infección del paciente. El criterio para interrupción y el monitoreo en casos de linfopenia se desarrollan en la sección 4.2.

**Tuberculosis**

Se debe evaluar a los pacientes y determinar si tienen infección latente o activa antes de y de acuerdo con los lineamientos aplicables durante la administración de Xeljanz.

Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano estándar antes de la administración de Xeljanz.

También se debe considerar el tratamiento antituberculosis antes de la administración de Xeljanz a pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y a pacientes con resultados negativos en una prueba de tuberculosis latente que tienen factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de salud con experiencia en el tratamiento de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

tuberculosis como ayuda para decidir si es adecuado comenzar el tratamiento antituberculosis en un paciente individual.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas de infección por tuberculosis latente antes de comenzar el tratamiento.

**Reactivación viral**

Se ha informado la reactivación viral con el tratamiento con FARMES, y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en estudio clínicos con Xeljanz. En un estudio aleatorizado de seguridad a gran escala posterior a la autorización (PASS) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de los episodios de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (consultar la Sección 5.1). Se han informado casos poscomercialización de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Xeljanz. Se desconoce la repercusión de Xeljanz en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con resultados positivos de hepatitis B o C. La detección de la hepatitis viral debe efectuarse en conformidad con las directrices clínicas antes de iniciar la terapia con tofacitinib.

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

**Tromboembolismo venoso (TEV)**

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman Xeljanz en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización (**consultar Tabla 5 en la sección 4.8**). En un estudio a gran escala aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor adicional de riesgo cardiovascular, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF (consultar la Sección 5.1). Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib (consultar las secciones 4.8 y 5.1).

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio (consultar la sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use Xeljanz con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen factores de riesgo para TEV (p. ej. antecedentes de trombosis). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

**Eventos adversos cardiovasculares mayores (incluyendo el infarto de miocardio)**

En un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los cuales fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o con un inhibidor del TNF. En los tres grupos de tratamiento en este estudio se observaron eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), incluyendo infarto de miocardio. Se observó un aumento de los infartos de miocardio no mortales en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF (consultar la Sección 5.1). ECAM, incluyendo episodios de infarto de miocardio, fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes que son fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (como antecedentes de ASCVD, por sus siglas en inglés). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar una decisión sobre el inicio o la continuación del tratamiento (consultar la Sección 5.1).

**Neoplasias malignas y Trastorno linfoproliferativo (excepto Cáncer a la piel no melanoma [CPNM])**

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz antes de iniciar la terapia en pacientes con antecedentes o actualmente con neoplasias malignas diferentes al cáncer a la piel no melanoma (CPNM) tratados con éxito, o cuando se considere la continuación de Xeljanz en pacientes que desarrollan neoplasias malignas. Existe la posibilidad de que Xeljanz afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas.

Se observó un aumento de las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un estudio a gran escala aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1). Las neoplasias malignas excluyendo las CPNM fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, y en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (como malignidad actual o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

antecedentes de malignidad). En pacientes con estos riesgos factores, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar una decisión sobre el inicio o la continuación del tratamiento (consultar la Sección 5.1).

Se han observado linfomas en pacientes tratados con Xeljanz y en pacientes tratados con Xeljanz en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1). Los pacientes con artritis reumatoide, en especial quienes tienen una enfermedad muy activa, pueden correr más riesgo (hasta varios múltiplos) que la población general de presentar linfoma. El rol de Xeljanz en el desarrollo del linfoma es incierto.

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

Se observaron otras neoplasias en los estudios clínicos y en el ajuste posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, y cáncer de páncreas.

Se desconoce el rol del tratamiento con Xeljanz en el desarrollo y la evolución de las neoplasias.

A continuación, se presentan las recomendaciones para los casos de cáncer a la piel no melanoma.

**Artritis Reumatoide**

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias (sin incluir el cáncer a la piel no melanoma [CPNM]) incluyendo 5 casos de linfoma en los pacientes que recibieron Xeljanz/Xeljanz más FARME, en comparación con 0 neoplasias (sin incluir el CPNM) en el grupo placebo/placebo más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo que recibió adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo que recibió metotrexato, 3800 pacientes (3942 pacientes-año [PY, por sus siglas en inglés] de observación) recibieron tratamiento con Xeljanz durante hasta 2 años, mientras que 681 pacientes (203 PY de observación) recibieron tratamiento con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 PY de observación) fueron tratados con adalimumab por 12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

meses. La tasa de incidencia para neoplasias malignas ajustada según la exposición fue de 0,66 y 0,13 eventos por cada 100 PY respectivamente en los grupos con Xeljanz.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la tasa de neoplasias (sin incluir el CPNM) y de linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por cada 100 PY, respectivamente, coherente con la tasa observada en el período controlado.

En un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con Xeljanz en comparación con el inhibidor del TNF (consultar la Sección 5.1). Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más frecuentes en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes que eran fumadores actuales o pasados desde hace mucho tiempo.

*Artritis Psoriásica*

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

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

*Espondilitis Anquilosante*

En la población de seguridad combinada compuesta de 1 ensayo clínico de Fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de Fase 3 controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron Xeljanz por hasta 48 semanas (233 PY de observación).

*Colitis Ulcerosa*

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo, no hubo neoplasias (sin incluir CPNM) en ningún grupo de Xeljanz. En toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz para colitis ulcerosa, se han informado neoplasias (sin incluir CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 PY.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Cáncer a la piel No Melanoma**

Se han informado casos de cáncer a la piel tipo no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. También se reportaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento de los CPNMs en general, incluyendo carcinomas de células escamosas cutáneas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (consultar la Sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda un examen a la piel periódico en pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer a la piel (consultar la sección 4.8, Tabla 5).

**Perforaciones gastrointestinales**

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1). Aunque se desconoce la función de la inhibición JAK en estos eventos. Los eventos fueron reportados principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide, la tasa de incidencia de perforación gastrointestinal entre todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y extensión a largo plazo) fue para todos los grupos de tratamiento en todas las dosis de 0,11 eventos por cada 100 PY con el tratamiento con Xeljanz. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) concomitantes y/o corticosteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes frente a Xeljanz en el desarrollo de las perforaciones gastrointestinales.

La tasa de incidencia en ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 PY con el tratamiento con Xeljanz. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no hubo eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron Xeljanz por hasta 48 semanas (233 PY de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para colitis ulcerosa, se produjo perforación gastrointestinal (todos los casos) en 2 (0,2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0,9%) pacientes que recibían placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para colitis ulcerosa, no se informó perforación gastrointestinal (todos los casos) en pacientes tratados con Xeljanz y sí se informó en 1 paciente tratado con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Xeljanz debe usarse con precaución en los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes con síntomas abdominales de nuevo inicio deben evaluarse de inmediato para identificar de forma temprana la perforación gastrointestinal.

**Fracturas**

Se han observado fracturas en pacientes tratados con Xeljanz en los estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con AR, durante los 0 a 3 meses de exposición, las tasas de incidencia de fracturas con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo fueron de 2,11; 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente.

En un PASS aleatorizado amplio en pacientes con AR 50 años ~~y~~o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas entre los grupos de tratamiento con Xeljanz e inhibidores del TNF (consultar la Sección 5.1).

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de tercera edad, pacientes de sexo femenino y pacientes en tratamiento con corticosteroides.

**Riesgo cardiovascular**

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

**Enzimas hepáticas**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Hipersensibilidad**

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento en pacientes que reciben Xeljanz. Algunos eventos fueron serios. Varios de estos eventos ocurrieron en pacientes que tienen antecedentes de alergias múltiples. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad seria, interrumpir de inmediato el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la posible causa o causas de la reacción.

**Parámetros de laboratorio**Linfocitos

Los conteos de linfocitos  $<500$  células/mm<sup>3</sup> se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz en los pacientes con un conteo de linfocitos bajo (es decir,  $<500$  células/mm<sup>3</sup>). En los pacientes que presentan un conteo de linfocitos absoluto confirmado  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz. Los linfocitos se deben controlar en el periodo basal y cada 3 meses a partir de entonces. Para las modificaciones recomendadas basadas en los conteos de linfocitos, consultar la Sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con una mayor incidencia de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz en pacientes con recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>). Para pacientes que toman Xeljanz 10 mg dos veces al día, que desarrollan un RAN constante de 500 a 1000 células/mm<sup>3</sup>, se debe reducir la dosis de Xeljanz a 5 mg dos veces al día hasta obtener un RAN  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. Para pacientes que toman Xeljanz 5 mg dos veces al día que desarrollan un RAN constante de 500 a 1000 células/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la administración de la dosis hasta que el RAN sea  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos  $<500$  por mm<sup>3</sup>. Se debe supervisar la concentración de neutrófilos después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses posteriormente (consultar las Secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina

No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir,  $<9$  g/dL). El tratamiento con Xeljanz se debe interrumpir en pacientes que presentan concentraciones de hemoglobina  $<8$  g/dL o cuya concentración de hemoglobina disminuye  $>2$  g/dL con el tratamiento. Se debe supervisar la concentración de hemoglobina en el momento basal, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses posteriormente (consultar las Secciones 4.2 y 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Lípidos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, por ejemplo, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos en general se observaron en el período de 6 semanas. También se reportaron aumentos del colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las pautas clínicas (por ejemplo, programa nacional de educación sobre el colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz se reducen a las concentraciones anteriores al tratamiento con la administración de estatinas.

**Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes**

Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Xeljanz 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**

No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas con virus vivos en los pacientes que reciben Xeljanz. Se recomienda no administrar vacunas con virus vivos al mismo tiempo que Xeljanz. Se recomienda que todos los pacientes estén al día con todas las vacunas conforme a las pautas de vacunación actuales antes de comenzar el tratamiento con Xeljanz.

El intervalo entre la vacunación **viva** y el inicio del tratamiento con tofacitinib debe estar en concordancia con los lineamientos actuales de vacunación en relación con los agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva de herpes zóster, debe administrarse solamente a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que resulten seropositivos para el virus de varicela zóster. La vacunación debe ocurrir al menos dos semanas, pero de preferencia 4 semanas antes del comienzo de la administración de agentes inmunomoduladores como el tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas de influenza y polisacárido neumocócico en pacientes con artritis reumatoide que comienzan el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día o con placebo. Un porcentaje semejante de pacientes logró una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna de influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

pacientes que logró una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna de polisacárido neumocócico (aumento de  $\geq 2$  veces en  $\geq 6$  de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con tofacitinib (62%) y metotrexato (62%), en comparación con placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes bajo tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce su importancia clínica.

Un estudio de vacunas por separado evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas de influenza y polisacárido neumocócico en pacientes bajo tofacitinib 10 mg dos veces al día, por una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) presentó respuestas satisfactorias a las vacunas de influenza y neumocócico. En coherencia con el ensayo controlado, los pacientes bajo tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta más baja a la vacuna de polisacárido neumocócico, en comparación con la monoterapia con tofacitinib (66% frente a 89%).

Un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide con metotrexato de base evaluó las respuestas humoral y mediada por células a la inmunización con una vacuna de virus vivo atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió de 2 a 3 semanas antes del comienzo de un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas luego de la inmunización con la vacuna de zóster, los que recibieron tofacitinib y placebo mostraron respuestas humoral y mediada por células similares (cambio de incremento medio de anticuerpos IgG VZV de 2,11 para los que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1,74 para los con placebo dos veces al día; incremento de  $\geq 1,5$  veces en el 57% de los que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron placebo; cambio de incremento medio de células T VZV formadoras de puntos en el ensayo de puntos por inmunoabsorción unida a enzimas (ELISPOT) 1,5 con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1,29 con placebo dos veces al día), Estas respuestas fueron similares a aquellas observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores.

En este estudio un paciente experimentó diseminación de la cepa del virus varicela zóster de la vacuna, 16 días luego de la vacunación. El paciente no había estado expuesto al virus de la varicela anteriormente, como se evidenció por la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la ausencia de anticuerpos de varicela en el periodo inicial. Se interrumpió el tratamiento con tofacitinib y el paciente se recuperó luego del tratamiento con dosis estándar de la medicación antiviral. Análisis posteriores mostraron que este paciente produjo células T anti-varicela y respuestas de anticuerpos robustas a la vacuna aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no a las 2 semanas posteriores a la vacunación, como se esperaba para una infección primaria.

**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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave. Se entregan recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación (consultar la Sección 4.2).

Xeljanz no se evaluó en pacientes con valores basales de depuración de creatinina (calculados según la ecuación de Cockcroft-Gault) inferiores a 40 mL/min (consultar las Secciones 4.2 y 5.2) en estudios clínicos.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se entregan recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación (consultar la Sección 4.2).

Xeljanz no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (consultar la Sección 4.2). Xeljanz no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en pacientes con serología positiva de HBV y HCV en estudios clínicos.

**Combinación con Otras Terapias***Artritis Reumatoide*

El uso de Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse en pacientes con AR en combinación con FARMES, como antagonistas del TNF, antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación, y con inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de que aumente la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

*Artritis Psoriásica*

Xeljanz no se ha estudiado y su administración se debe evitar en pacientes con artritis psoriásica activa en combinación con FARMES biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y aumento de riesgo de infección.

No se ha estudiado la administración de Xeljanz en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 en ensayos clínicos con Xeljanz.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Espondilitis Anquilosante*

No se ha estudiado la administración de Xeljanz en combinación con FARMES biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina y no se recomienda.

*Colitis Ulcerosa*

No se han realizado estudios con Xeljanz y su administración se debe evitar en pacientes con colitis ulcerosa, en combinación con agentes biológicos, tales como antagonistas de TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina, debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y mayor riesgo de infección.

*Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular*

Xeljanz no se ha estudiado y su administración debe evitarse en pacientes con AIJcp en combinación con FARMES biológicos (por ejemplo, antagonistas del receptor de interleucinas 6 [IL-6R] y moduladores de coestimulación selectiva) e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y la ciclosporina, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

**Excipientes con efecto conocido**

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

**4.5. Interacción con otros productos medicinales y otros tipos de interacción****Interacciones que afectan el uso de Xeljanz**

Debido a que tofacitinib es metabolizado por el CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (consultar la Sección 4.2).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

La administración concomitante con metotrexato (de 15 a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efectos en la PK de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de tofacitinib aumentó los valores de ABC y la  $C_{máx}$  en 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor fuerte del CYP2C19, aumentó los valores de ABC y la  $C_{máx}$  de tofacitinib en 79% y 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó los valores de ABC de tofacitinib en 21% y disminuyó la  $C_{máx}$  de tofacitinib en 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó los valores de ABC de tofacitinib en 73% y disminuyó la  $C_{máx}$  de tofacitinib en 17%. No se ha estudiado el uso combinado de dosis múltiples de tofacitinib con estos potentes inmunosupresores en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa o artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuyó los valores de ABC y la  $C_{máx}$  de tofacitinib en 84% y 74%, respectivamente (consultar la Sección 4.2).

**Posibilidad de que Xeljanz influya en la farmacocinética (PK) de otros fármacos**

Estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce de forma significativa la actividad de los principales CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) que metabolizan fármacos en seres humanos en concentraciones que superan 80 veces la  $C_{máx}$  en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg 2 veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa o artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción farmacológica en seres humanos que no mostró cambios en la PK de midazolam, un sustrato del CYP3A4 muy sensible, cuando se coadministró con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que la actividad de metabolización de los principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7] no se inhibe por tofacitinib en concentraciones que exceden 250 veces la  $C_{máx}$  total en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa o artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos *in vitro* indican que la posibilidad de que tofacitinib inhiba a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores catiónicos orgánicos o aniónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas también es baja.

La coadministración de tofacitinib no tuvo un efecto en la PK de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

La coadministración de tofacitinib con metotrexato, de 15 a 25 mg, una vez a la semana, disminuyó los valores de ABC y la  $C_{\text{máx}}$  de metotrexato en 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición al metotrexato no justifica modificaciones en la administración de dosis individuales de metotrexato.

La coadministración de Xeljanz no tuvo un efecto en la PK de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con los transportadores de cationes orgánicos (OCT2 por sus siglas en inglés) en voluntarios sanos.

En pacientes con artritis reumatoide, psoriasis, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de la enzima CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib genere aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos del CYP en pacientes con AR, con psoriasis, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

**Población pediátrica**

Se han hecho estudios de interacción fármaco-fármaco solamente en adultos.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No hay estudios adecuados y bien controlados respecto del uso de Xeljanz en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratígeno en ratas y conejos, y que tiene efectos en la fertilidad de las hembras, el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas (consultar la Sección 5.3). Xeljanz no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre la utilización de anticoncepción durante el tratamiento con Xeljanz y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Basado en datos publicados, tofacitinib está presente en la leche humana. La información sobre los efectos de tofacitinib en el lactante amamantado procedente de la bibliografía publicada y de datos posteriores a la comercialización se limita a un pequeño número de casos sin acontecimientos adversos causalmente relacionados. No existen datos sobre los efectos en la producción de leche. Las mujeres no deben amamantar mientras reciben tratamiento con Xeljanz.

**4.7. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas**

No se han hecho estudios formales de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****4.8. Reacciones Adversas****Artritis Reumatoide**

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados, doble ciego de duración variable entre 6 meses y 24 meses (Estudios I-VI, consultar la Sección 5.1). En estos estudios, 3200 pacientes se aleatorizaron para recibir dosis de Xeljanz 5 mg 2 veces al día (616 pacientes) o 10 mg 2 veces al día (642 pacientes) como monoterapia y de Xeljanz 5 mg 2 veces al día (973 pacientes) o 10 mg 2 veces al día (969 pacientes) en combinación con FARMES (incluyendo metotrexato).

Todos los pacientes en estos estudios padecían artritis reumatoide moderada a severa. La edad media de la población del estudio de Xeljanz fue de 52,1 años y 83,2% fueron mujeres.

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

Un total de 6194 pacientes (Fase 1, 2, 3 y estudios de extensión a largo plazo) fueron tratados con cualquier dosis de Xeljanz por una duración media de 3,13 años, con 19405,8 PY acumulados de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz.

La información de seguridad también incluye un estudio de farmacovigilancia amplio (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización de seguridad (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor adicional de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extra articular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato. La mayoría (más del 90%) de los pacientes con tofacitinib que eran fumadores actuales o exfumadores tenían una duración de tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente.

Los pacientes fueron asignados al azar de manera abierta a tofacitinib de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables de evaluación coprimarias son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (ECAM); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

**Artritis Psoriásica**

Se estudió Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en 2 ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

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

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

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

**Espondilitis Anquilosante**

Xeljanz 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con espondilitis anquilosante (AS) en un ensayo clínico de Fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio AS-I) e incluido en un ensayo clínico de Fase 2 aleatorizado, de determinación de la dosis, doble ciego y controlado con placebo (Estudio AS-II).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

El Estudio AS-I inscribió a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. El Estudio AS-I incluyó un periodo de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el cual los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg o placebo dos veces al día y un periodo de tratamiento abierto de 32 semanas en el cual todos los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

El Estudio AS-II inscribió a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. Este ensayo clínico incluyó un periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el cual los pacientes recibieron Xeljanz 2 mg, 5 mg, 10 mg o un placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un periodo de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, se trató a un total de 420 pacientes con Xeljanz 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De éstos, se trató a 316 pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día por hasta 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más; entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el periodo doble ciego controlado con placebo combinado, se aleatorizó a 185 pacientes y se los trató con Xeljanz 5 mg dos veces al día y se aleatorizó a 187 y se trataron con placebo por hasta 16 semanas. Se permitía el tratamiento concomitante con dosis estables de FARMEc, AINE o corticosteroides ( $\leq 10$  mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con Xeljanz incluyó a 13 (3,1%) pacientes de 65 años o mayores y a 18 (4,3%) pacientes con diabetes en el periodo inicial.

**Colitis Ulcerosa**

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de Fase 3 de diseño idéntico (UC-I y UC-II), un estudio de mantenimiento de Fase 3 (UC-III) y 1 estudio de inducción de Fase 2 de búsqueda de dosis (UC-V). Los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa fueron incluidos en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) durante un máximo de 8 semanas. Los pacientes que completaron el estudio UC-I o el estudio UC-II y lograron una respuesta clínica ingresaron al estudio UC-III. En el estudio UC-III, se volvió a aleatorizar a los pacientes, de tal modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día y 198 pacientes recibieron placebo hasta por un máximo de 52 semanas. El uso concomitante de inmunosupresores o agentes biológicos estaba prohibido durante estos estudios. Las dosis estables concomitantes de corticoesteroides orales estaban permitidas en los estudios de inducción, con reducción de la dosis de corticoesteroides hasta la interrupción estipulada en el plazo de 15 semanas de haber ingresado al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, se evaluó la seguridad a largo plazo en un estudio abierto de extensión a largo plazo (estudio UC-IV).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular**

Los siguientes datos de seguridad se basaron en el ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de Fase 3 (Estudio AIJcp-I) en un total de 225 pacientes con AIJcp (56 de sexo masculino y 169 de sexo femenino) de 2 a <18 años, tratados con Xeljanz en dosis de 5 mg dos veces al día o la dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, con o sin MTX concomitante.

**Experiencia en estudios clínicos**

La categoría de reacciones adversas graves más frecuentes en artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular fueron las infecciones graves (consultar la Sección 4.4).

En los estudios de inducción y mantenimiento, entre todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en colitis ulcerosa fueron: trastornos gastrointestinales e infecciones.

**Artritis Reumatoide**

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en artritis reumatoide durante los primeros 3 meses en los estudios clínicos controlados (que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Xeljanz como monoterapia o en combinación con FARMES) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante los 3 primeros meses de los estudios controlados doble ciego, con placebo o metotrexato, fue del 3,8% para los pacientes que tomaban Xeljanz y del 3,2% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de Xeljanz fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía.

**Artritis Psoriásica**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

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

*Espondilitis Anquilosante*

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

*Colitis Ulcerosa*

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día y que eran al menos un 1% mayores que las observadas en pacientes que recibían placebo en los estudios de inducción (estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

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

En los estudios clínicos controlados en colitis ulcerosa, se informó 1 caso de cáncer de mama en un paciente tratado con placebo y no se observó ningún caso de cáncer sólido ni linfoma en los pacientes tratados con Xeljanz. También se han observado neoplasias malignas en el estudio de extensión a largo plazo con pacientes con colitis ulcerosa tratados con Xeljanz, incluso cánceres sólidos y linfoma.

En estudios de inducción y mantenimiento, el motivo más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa. Sin incluir las discontinuaciones del tratamiento debido al empeoramiento de la colitis ulcerosa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de menos del 5% en los grupos de tratamiento con Xeljanz o con placebo en estos estudios.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con Xeljanz fue coherente con el perfil de seguridad de Xeljanz en todas las indicaciones.

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular

En la Fase 3 pivotal (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de edades de 2 a <18 años, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 5 mg dos veces al día, o la dosis basada en el peso equivalente a dos veces al día, fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, nasofaringitis, pirexia, náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas al fármaco que se mencionan en la Tabla 5 se presentan por Clasificación por Órgano o Sistema (SOC) y frecuencia, definida mediante esta convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) o raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ). Para cada grupo de Clasificación por Órgano o Sistema y frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5.a: Reacciones Adversas al Medicamento por SOC y categoría de frecuencia según CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC <sup>a</sup>**

| Clasificación por<br>Órganos o<br>Sistemas                                                  | Frecuente<br>$\geq 1/100$ a $< 1/10$                                                                                            | Poco Frecuente<br>$\geq 1/1000$ a $< 1/100$                                                                               | Raro<br>$\geq 1/10.000$ a<br>$< 1/1000$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e<br>Infestaciones                                                              | Neumonía<br>Influenza<br>Herpes zóster<br>Infección del tracto<br>urinario<br>Sinusitis Bronquitis<br>Nasofaringitis Faringitis | Tuberculosis<br>Diverticulitis<br>Pielonefritis<br>Celulitis<br>Herpes simple<br>Gastroenteritis viral<br>Infección viral | Sepsis<br>Tuberculosis del sistema nervioso<br>central <sup>b</sup><br>Meningitis criptocócica <sup>b</sup><br>Urosepsis<br>Tuberculosis diseminada<br>Fascitis necrotizante <sup>b</sup><br>Bacteriemia <sup>b</sup><br>Bacteriemia estafilocócica <sup>b</sup><br>Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i><br>Neumonía neumocócica <sup>b</sup> Neumonía<br>bacteriana Encefalitis <sup>b</sup><br>Infección micobacteriana atípica <sup>b</sup><br>Infección compleja por <i>Mycobacterium</i><br><i>avium</i> <sup>b</sup><br>Infección por citomegalovirus<br>Artritis bacteriana <sup>c</sup> |
| Neoplasias<br>Benignas, Malignas<br>y No Especificadas<br>(Incluyendo Quistes<br>y Pólipos) |                                                                                                                                 | Cáncer de piel No<br>Melanoma <sup>d</sup>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos de la<br>sangre y el sistema<br>linfático                                        | Anemia                                                                                                                          | Leucopenia<br>Linfopenia<br>Neutropenia                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

| <b>Clasificación por<br/>Órganos o<br/>Sistemas</b>              | <b>Frecuente<br/>≥1/100 a &lt;1/10</b>                                                                                                   | <b>Poco Frecuente<br/>≥1/1000 a &lt;1/100</b>                                                                                                                                                      | <b>Raro<br/>≥1/10.000 a<br/>&lt;1/1000</b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                               |                                                                                                                                          | Hipersensibilidad al medicamento <sup>e</sup>                                                                                                                                                      |                                            |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                     | Hiperlipidemia                                                                                                                           | Dislipidemia<br>Deshidratación                                                                                                                                                                     |                                            |
| Trastornos psiquiátricos                                         |                                                                                                                                          | Insomnio                                                                                                                                                                                           |                                            |
| Trastornos del sistema nervioso                                  | Dolor de cabeza                                                                                                                          | Parestesias                                                                                                                                                                                        |                                            |
| Trastornos vasculares                                            | Hipertensión                                                                                                                             | Tromboembolismo venoso <sup>f</sup>                                                                                                                                                                |                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino              | Tos                                                                                                                                      | Disnea<br>Congestión sinusal                                                                                                                                                                       |                                            |
| Trastornos gastrointestinales                                    | Dolor abdominal<br>Vómitos<br>Diarrea<br>Náuseas<br>Gastritis<br>Dispepsia                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                            |
| Trastornos hepatobiliares                                        |                                                                                                                                          | Esteatosis hepática                                                                                                                                                                                |                                            |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                     | Erupción<br>Acné <sup>g</sup>                                                                                                            | Eritema<br>Prurito                                                                                                                                                                                 |                                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo            | Artralgia                                                                                                                                | Dolor musculoesquelético<br>Hinchazón articular<br>Tendinitis                                                                                                                                      |                                            |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración | Pirexia<br>Edema periférico<br>Fatiga                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |                                            |
| Investigaciones                                                  | Aumento de gammaglutamiltransferasas<br>Aumento del colesterol en sangre<br>Aumento de peso<br>Aumento de creatina fosfocinasa en sangre | Aumento de enzimas hepáticas<br>Aumento de transaminasas<br>Resultados anormales en pruebas de la función hepática<br>Aumento de creatinina en sangre<br>Aumento de lipoproteínas de baja densidad |                                            |



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

| Clasificación por Órganos o Sistemas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frecuente<br>≥1/100 a <1/10 | Poco Frecuente<br>≥1/1000 a <1/100           | Raro<br>≥1/10.000 a <1/1000 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             | Esguince de ligamento<br>Distensión muscular |                             |
| <p>Abreviaturas: RAM = Reacciones Adversas al Medicamento; CPNM = Cáncer de Piel No Melanoma; TP= término preferido.</p> <p><sup>a</sup> Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos aleatorios de Fase 3 agrupados (excluyendo el estudio A3921133).</p> <p><sup>b</sup> Las reacciones adversas al medicamento se han notificado en estudios de extensión a largo plazo abiertos; Por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas al medicamento en ensayos aleatorios de Fase 3.</p> <p><sup>c</sup> La frecuencia de la artritis bacteriana se determina por las frecuencias combinadas para TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.</p> <p><sup>d</sup> CPNM identificado como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido (TP): la frecuencia se determina mediante la combinación de las frecuencias de los TP de cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel.</p> <p><sup>e</sup> Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en ensayos clínicos.</p> <p><sup>f</sup> El tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal, <b>trombosis del seno venoso cerebral</b>).</p> <p><sup>g</sup> Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.</p> |                             |                                              |                             |

**Tabla 5.b<sup>d</sup>: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (Programa AR – A3921133)**

| Clasificación por Órganos o Sistemas                                            | Frecuente<br>≥1/100 a <1/10                                                                                                                        | Poco Frecuente<br>≥1/1000 a <1/100                                                                                                                      | Raro<br>≥1/10.000 a <1/1000                                                                               | Muy raro<br><1/10.000                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones                                                     | Neumonía<br>Influenza<br>Herpes zóster<br>Infección del tracto urinario<br>Sinusitis<br>Bronquitis<br>Nasofaringitis<br>Faringitis<br>Tuberculosis | Diverticulitis<br>Pielonefritis<br>Celulitis<br>Herpes simple<br>Gastroenteritis viral<br>Infección viral<br>Sepsis<br>Artritis bacteriana <sup>a</sup> | Urosepsis<br>Tuberculosis diseminada<br>Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i><br>Neumonía bacteriana | Bacteriemia<br>Neumonía neumocócica<br>Infección por citomegalovirus |
| Neoplasias Benignas, Malignas y No Especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos) |                                                                                                                                                    | Casos de Cáncer de Piel no Melanoma <sup>b</sup>                                                                                                        |                                                                                                           |                                                                      |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático                                  | Anemia<br>Linfopenia                                                                                                                               | Leucopenia<br>Neutropenia                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                                      |
| Trastornos del sistema inmune                                                   |                                                                                                                                                    | Hipersensibilidad al medicamento                                                                                                                        |                                                                                                           |                                                                      |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

| <b>Clasificación por<br/>Órganos o Sistemas</b>                                             | <b>Frecuente<br/>≥1/100 a &lt;1/10</b> | <b>Poco Frecuente<br/>≥1/1000 a &lt;1/100</b>                                                                       | <b>Raro<br/>≥1/10.000 a<br/>&lt;1/1000</b>                                                                                                                                                                       | <b>Muy raro<br/>&lt;1/10.000</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                                |                                        | Hiperlipidemia<br>Dislipidemia                                                                                      | Deshidratación                                                                                                                                                                                                   |                                  |
| Trastornos psiquiátricos                                                                    |                                        | Insomnio                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                                             | Dolor de cabeza                        | Parestesias                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos vasculares                                                                       | Hipertensión                           | Tromboembolismo venoso <sup>c</sup>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino                                         | Tos                                    | Disnea<br>Congestión sinusal                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos gastrointestinales                                                               | Diarrea<br>Náuseas                     | Dolor abdominal<br>Vómitos<br>Gastritis<br>Dispepsia                                                                |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos hepatobiliares                                                                   |                                        | Esteatosis hepática                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                                                |                                        | Erupción<br>Acné <sup>e</sup><br>Eritema<br>Prurito                                                                 |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo                                       | Artralgia                              | Hinchazón articular<br>Tendinitis                                                                                   | Dolor musculoesquelético                                                                                                                                                                                         |                                  |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración                            | Edema periférico                       | Pirexia<br>Fatiga                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Pruebas complementarias                                                                     |                                        | Aumento del colesterol en sangre<br>Aumento de peso<br>Aumento de enzimas hepáticas<br>Aumento de las transaminasas | Aumento de gammaglutamiltransferasa<br>Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre<br>Prueba de función hepática anormal<br>Aumento de la creatinina en sangre<br>Aumento de las lipoproteínas de baja densidad |                                  |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento                                 |                                        | Esguince de ligamento<br>Distensión muscular                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Abreviaturas: RAM = Reacciones Adversas al Medicamento; CPNM = Cánceres de piel No Melanoma |                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |                                  |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

| Clasificación por<br>Órganos o Sistemas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Frecuente<br>≥1/100 a <1/10 | Poco Frecuente<br>≥1/1000 a <1/100 | Raro<br>≥1/10.000 a<br><1/1000 | Muy raro<br><1/10.000 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <p><sup>a</sup> La frecuencia de la artritis bacteriana se determina por las frecuencias combinadas para TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.</p> <p><sup>b</sup> CPNM identificado como una RAM en 2013; CPNM no es un término preferido (TP): la frecuencia se determina combinando las frecuencias de los TP de cáncer basocelular y cáncer de células escamosas de la piel.</p> <p><sup>c</sup> El tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retinal, <b>trombosis del seno venoso cerebral</b>).</p> <p><sup>d</sup> La tabla se basa en las tasas de incidencia por cada 100 PY.</p> <p><sup>e</sup> Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.</p> |                             |                                    |                                |                       |

### Infecciones generales

#### Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 de 6 meses y 24 meses, la tasa de infecciones en el grupo de monoterapia con 5 mg 2 veces al día (616 pacientes en total) y 10 mg 2 veces al día (642 pacientes en total) de Xeljanz fue del 16,2% (100 pacientes) y el 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo placebo (122 pacientes en total). En estudios con una duración de 6 meses, 12 meses o 24 meses con tratamiento de fondo con FARME, la tasa de infecciones en el grupo de 5 mg 2 veces al día (973 pacientes en total) y 10 mg 2 veces al día (969 pacientes en total) de Xeljanz más FARME fue del 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo placebo más FARME (559 pacientes en total).

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

La tasa global de infecciones con Xeljanz en la población de exposición completa de seguridad a largo plazo (4867 pacientes en total) fue de 46,1 pacientes con eventos por cada 100 PY (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente). Para los pacientes (1750 en total) con monoterapia, la tasa fue de 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por cada 100 PY para 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. Para los pacientes (3117 en total) con tratamiento de fondo con FARME, la tasa fue de 41,0 y de 50,3 pacientes con eventos por cada 100 PY para 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

También se reportaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Artritis Psoriásica

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

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

Hasta mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por cada 100 PY.

Espondilitis Anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

En los estudios de inducción de Fase 2/3 de 8 semanas, aleatorizados, las proporciones de pacientes con infecciones fueron del 21,1% para Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el 15,2% para placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3, de 52 semanas, aleatorizado, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% para Xeljanz 5 mg dos veces al día, del 39,8% para Xeljanz 10 mg dos veces al día y del 24,2% para placebo. En toda la experiencia con el tratamiento con Xeljanz en el programa de colitis ulcerosa, la tasa de incidencia general de infección fue de 65,7 eventos por cada 100 PY (incluyendo el 47,9% de los pacientes). La infección más común fue la nasofaringitis, que ocurrió en el 16,8% de los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular

En la porción doble ciego del Estudio pivotal AIJcp-I de Fase 3, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue infección, con el 44,3% de los pacientes tratados con el tofacitinib, en comparación con el 30,6% de los pacientes tratados con el placebo. En general, las infecciones fueron de severidad leve a moderada.

**Infecciones graves**Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo de monoterapia con 5 mg 2 veces al día de Xeljanz fue de 1,7 pacientes con eventos por cada 100 PY. En el grupo de monoterapia con 10 mg 2 veces al día de Xeljanz, la tasa fue de 1,6 pacientes con eventos por cada 100 PY, de 0 eventos por cada 100 PY en el grupo placebo y de 1,9 pacientes con eventos por cada 100 PY para el grupo de metotrexato.

En los estudios con una duración de 6, 12 o 24 meses, las tasas de infecciones graves en los grupos de 5 mg 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día de Xeljanz más FARME fueron de 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes con eventos por cada 100 PY en el grupo placebo más FARME.

En la población de exposición completa de seguridad a largo plazo, compuesto por estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, la tasa global de infecciones graves fue de 2,4 eventos y de 3,0 pacientes con eventos por cada 100 PY para los grupos de 5 mg y 10 mg 2 veces al día de Xeljanz, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes informadas con Xeljanz incluyeron neumonía, herpes zóster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han informado casos de infecciones oportunistas (consultar la Sección 4.4).

De los 4271 pacientes que se inscribieron en los estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años ~~e~~y más, incluso 85 pacientes tenían 75 años ~~e~~y más. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes de 65 años ~~e~~y más tratados con Xeljanz fue más alta que en aquellos menores de 65 años. Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a esta población.

También se reportaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Artritis Psoriásica

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

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

Espondilitis Anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día por hasta 48 semanas, hubo una infección seria (meningitis aséptica), lo que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por cada 100 PY.

Colitis Ulcerosa

En los estudios de inducción de Fase 2/3 de 8 semanas, aleatorizados, la proporción de pacientes con infecciones serias tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes), en comparación con 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3, de 52 semanas, aleatorizado, las tasas de incidencia de infecciones serias en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1,35 eventos por cada 100 PY) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0,64 eventos por cada 100 PY) no fueron más altas que para los tratados con placebo (1,94 eventos por cada 100 PY). La tasa de incidencia de infecciones serias en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis ulcerosa fue de 2,05 eventos por cada 100 PY. No hubo un agrupamiento aparente en tipos específicos de infecciones serias.

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular

En el Estudio pivotal AIJcp-I de Fase 3, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos por cada 100 PY: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal y apendicitis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Reactivación viral**

En estudios clínicos con Xeljanz, pacientes japoneses y coreanos parecen tener mayor riesgo de herpes zóster que al riesgo observado en otras poblaciones. Se reportaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

**Tromboembolismo venoso**Artritis Reumatoide

Se reportaron eventos de EP y TVP en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

*Estudios de artritis reumatoide completados*

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**Artritis psoriásica

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

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

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

Espondilitis Anquilosante

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de Fase 2 y Fase 3 combinados, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 PY de observación) tratados con Xeljanz por hasta 48 semanas.

Colitis ulcerosa

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

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00; 2,48) y 0,00 (0,00; 2,35) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00; 2,48) y 0,00 (0,00; 2,35) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00; 0,54) y 0,20 (0,05; 0,52) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00; 0,54) y 0,05 (0,00; 0,28) pacientes con eventos por cada 100 PYs respectivamente.

**Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo con metotrexato**

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado con comparador activo en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento previo con metotrexato (consultar la Sección 5.1). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I a V.

**Análisis de laboratorio**

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron FARME como tratamiento de base.

*Artritis Reumatoide**Linfocitos*

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en conteo de linfocitos  $\leq$  **por debajo de** 500 células/mm<sup>3</sup> se presentó en 0,23% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

En la población de seguridad a largo plazo, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en el conteo de linfocitos  $\leq$  **por debajo de** células/mm<sup>3</sup> se presentó en 1,3% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

Los conteos de linfocitos confirmados  $<500$  células/mm<sup>3</sup> se asociaron con incremento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (consultar Sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Neutrófilos*

En los estudios clínicos controlados de artritis reumatoide se confirmaron disminuciones del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes en los grupos de 5 mg 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día combinados. No hubo disminuciones confirmadas del RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

*Análisis de enzimas hepáticas**Artritis Reumatoide*

Con poca frecuencia, se observaron aumentos confirmados de las enzimas hepáticas >3x el límite superior normal (LSN). En los pacientes que tuvieron un aumento de enzimas hepáticas, la modificación del tratamiento, por ejemplo, la reducción de la dosis del FARME concomitante, la interrupción de Xeljanz o la reducción de la dosis de Xeljanz, generó la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (de 0 a 3 meses), (Estudio I, consultar Sección 5.1) se observaron aumentos en las concentraciones de ALT >3x LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos en las concentraciones de AST >3x LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase 3 (0-24 meses) (Estudio VI, consultar Sección 5.1) se observaron elevaciones de ALT >3x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio las elevaciones de AST >3x LSN se observaron en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de Fase 3 con tratamiento de fondo con FARMES (de 0 a 3 meses), (Estudios II-V, consultar Sección 5.1), se observaron aumentos en las concentraciones de ALT >3x LSN en 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos en las concentraciones de AST >3x LSN en 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Se reportaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

Lípidos

Los aumentos en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después del inicio de Xeljanz en los estudios clínicos doble ciego, controlados. Se observaron aumentos en este punto temporal, que permanecieron estables posteriormente.

*Artritis Reumatoide*

A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos desde el momento basal hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos controlados.

- El colesterol LDL medio aumentó 15% en el grupo de Xeljanz 5 mg 2 veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz 10 mg 2 veces al día a los 12 meses, y aumentó 16% en el grupo de Xeljanz de 5 mg dos veces al día y 19% en el grupo de Xeljanz de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- El colesterol HDL medio aumentó 17% en el grupo de Xeljanz 5 mg 2 veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz 10 mg 2 veces al día a los 12 meses, y aumentó 19% en el grupo de Xeljanz de 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- Los cocientes del colesterol LDL/HDL medio, básicamente no se modificaron en los pacientes tratados con Xeljanz.
- Los cocientes de apolipoproteína B (apoB)/apoA1, básicamente no se modificaron en los pacientes tratados con Xeljanz.

En un estudio clínico controlado, los aumentos en el colesterol LDL y la apoB disminuyeron a las concentraciones anteriores al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, los aumentos en los parámetros lipídicos fueron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Se reportaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (consultar la Sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****4.9. Sobredosis**

No hay experiencia de sobredosis de Xeljanz. No hay un antídoto específico para la sobredosis de Xeljanz. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que tienen reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

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

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29

**Mecanismo de acción**

Tofacitinib es un potente inhibidor selectivo de la familia de cinasas JAK, que tiene un alto grado de selectividad contra otras cinasas del genoma humano. En ensayos de cinasas, tofacitinib inhibe las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. En entornos celulares donde las cinasas JAK transmiten señales en pares, tofacitinib inhibe preferentemente la señalización por receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o JAK1 con selectividad funcional sobre los receptores que transmiten señales a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 mediante tofacitinib bloquea la señalización a través de los receptores comunes que contienen la cadena gamma para diversas citocinas, a saber, IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21. Estas citocinas son fundamentales para la activación, proliferación y funcionamiento de los linfocitos, y la inhibición de su señalización puede llevar a la modulación de aspectos múltiples de la respuesta inmunitaria. Además, la inhibición de JAK1 atenuará la señalización por citocinas proinflamatorias adicionales, como IL-6 e interferones Tipo I. Con exposiciones más elevadas, podría producirse la inhibición de la señalización de eritropoyetina a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

**Efecto Farmacodinámico**

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con Xeljanz hasta por 6 meses se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas calculadas que se produjeron aproximadamente de 8 a 10 semanas después del inicio del tratamiento. Estos cambios en general se resolvieron de 2 a 6 semanas después de interrumpir el tratamiento. El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de linfocitos B. Los cambios en los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconstantes.

Posterior al tratamiento de largo plazo (duración mediana del tratamiento con Xeljanz de aproximadamente 5 años) se observaron reducciones medianas del 28% y del 27% respectivamente en los recuentos de CD4+ y CD8+, a partir del valor inicial. En contraste con la disminución observada luego de la dosificación a corto plazo, los recuentos de las células citolíticas naturales (NK) CD16/56+ mostró una mediana de incremento de un 73% a partir del valor inicial. El recuento de las células B CD19+ no evidenció incrementos mayores luego del tratamiento a largo plazo con Xeljanz. Estos cambios regresaron hacia el valor inicial luego de la interrupción temporal del tratamiento. No existió evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones serias u oportunistas o de herpes zóster con valores bajos de los recuentos de las células CD4+, CD8+ o NK o altos de los recuentos de células B.

Los cambios en las concentraciones séricas de IgG, M y A durante 6 meses de administración de la dosis a pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no dependieron de la dosis y fueron similares a los observados con placebo.

Después del tratamiento con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide, se observaron disminuciones rápidas en las concentraciones de proteína C-reactiva (PCR) sérica, que se mantuvieron durante toda la administración de la dosis. Los cambios en las concentraciones de PCR observados con el tratamiento con Xeljanz no se revirtieron totalmente en las 2 semanas posteriores a la interrupción, lo que indica una duración más prolongada de la actividad farmacodinámica en comparación con la semivida.

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

**Seguridad Clínica**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

presentan los resultados de los datos de seguridad finales del estudio sobre eventos seleccionados.

**Mortalidad**

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

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

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

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

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas con otras causas (excluyendo infecciones, acontecimientos cardiovasculares, neoplasias malignas) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02; 0,20) 0,21 (0,10; 0,38), 0,14 (0,08; 0,23) y 0,06 (0,01; 0,17) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,30 (0,29; 5,81), 3,45 (0,95; 12,54) y 2,34 (0,67; 8,16), respectivamente.

En estudios clínicos con Xeljanz que incluyeron 10 mg dos veces al día, las tasas de incidencia de mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día no han sido más elevadas que las tasas en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Las tasas de mortalidad en pacientes tratados con Xeljanz son similares a las notificadas para pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y colitis ulcerosa, tratadas con terapias biológicas.

**Infecciones**

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,30 (0,29; 5,82), 2,40 (0,62; 9,29) y 1,84 (0,51; 6,59), respectivamente.

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

*Infecciones serias observadas en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la aprobación*

Los datos de un estudio no intervencional de seguridad posterior a la aprobación que evaluó tofacitinib en pacientes con AR de un registro (US Corrona) mostró que se observaba una tasa de incidencia numéricamente superior de infecciones serias con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día en comparación con el comprimido recubierto de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas de incidencia brutas (IC del 95%) (es decir, no ajustadas por edad ni sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses de iniciado el tratamiento fueron de 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21), mientras que a los 36 meses fueron de 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con eventos por cada 100 PY en los grupos con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y el comprimido recubierto de 5 mg dos veces al día, respectivamente. La razón de riesgos no ajustada fue de 1,30 (IC del 95%: 0,67; 2,50) a los 12 meses y 1,93 (IC del 95%: 1,15; 3,24) a los 36 meses para la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día en comparación con la dosis de comprimidos recubiertos de 5 mg dos veces al día. Los datos se basan en una pequeña cantidad de pacientes con eventos observados con intervalos de confianza relativamente altos y un tiempo de seguimiento limitado disponible en el grupo con la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día luego de 24 meses.

**Tromboembolismo**

*Tromboembolismo venoso*

Las IR (IC del 95%) para TEV para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,33 (0,19; 0,53), 0,70 (0,49; 0,99), 0,51 (0,38; 0,67) y 0,20 (0,10; 0,37) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para TEV con Xeljanz 5 mg



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,66 (0,76; 3,63), 3,52 (1,74; 7,12) y 2,56 (1,30; 5,05), respectivamente.

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

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

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

**Tromboembolismo Arterial**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

95%) para TEA con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,12 (0,74; 1,70), 1,14 (0,75; 1,74) y 1,13 (0,78; 1,63), respectivamente.

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (ECAM), Incluyendo Infarto de Miocardio

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

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

Neoplasias excluyendo CPNM

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

Las IR (IC del 95%) para el linfoma para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), 0,09 (0,04; 0,17) y 0,02 (0,00; 0,10) pacientes con eventos por cada 100

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 3,99 (0,45; 35,70), 6,24 (0,75; 51,86) y 5,09 (0,65; 39,78), respectivamente.

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

**CPNM**

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

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

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

**Perforaciones Gastrointestinales**

Las IR (IC del 95%) para perforaciones gastrointestinales para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

Fracturas

Las IR (IC del 95%) para las fracturas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,79 (2,34; 3,30), 2,87 (2,40; 3,40), 2,83 (2,50; 3,19) y 2,27 (1,87; 2,74) pacientes con eventos por cada 100 PY respectivamente. En comparación con TNFi, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron 1,23 (0,96; 1,58) 1,26 (0,97; 1,62) y 1,24 (0,99; 1,55) respectivamente.

Pruebas de laboratorioPruebas de enzimas hepáticas

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

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

Lípidos

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

**Eficacia clínica**Artritis Reumatoide

La eficacia y la seguridad de Xeljanz se evaluaron en seis estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados en pacientes >18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada conforme a los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR). Los pacientes tenían al menos 6 articulaciones doloridas y 6 articulaciones hinchadas en la aleatorización (4 articulaciones hinchadas y doloridas para el estudio II). Xeljanz, 5 o 10 mg 2 veces al día, se administró como monoterapia (Estudio I) y en combinación con FARMEs (Estudio II) en pacientes con respuesta inadecuada a esos fármacos y en combinación con metotrexato en pacientes con respuesta inadecuada a MTX (estudio III y estudio IV) o eficacia inadecuada o falta de tolerancia al menos a un agente biológico inhibidor del TNF aprobado (estudio V).

El Estudio I fue un estudio de monoterapia de 6 meses en el que 610 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a un FARME (tradicional o biológico) recibieron Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día, o placebo. En la visita al mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento de placebo pasaron en condiciones de ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día. Los criterios de valoración primarios en el mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, los cambios en el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) y los índices de la puntuación de actividad de la enfermedad DAS28-4 (ERS) (velocidad de sedimentación globular) inferiores a 2,6.

El Estudio II fue un estudio de 12 meses en el que 792 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a un FARME tradicional recibieron Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día o placebo además de tratamiento de fondo con FARME (excepto tratamientos con inmunosupresores potentes, como azatioprina o ciclosporina). En la visita al mes 3, todos los pacientes con falta de respuesta aleatorizados al tratamiento de placebo pasaron en condiciones de ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día. Al final del mes 6, todos los pacientes del grupo placebo pasaron en condiciones de ciego al segundo tratamiento predeterminado. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y los índices de DAS28-4 (ERS) inferiores a 2,6 en el mes 6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

El Estudio III fue un estudio de 12 meses en 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas o placebo agregado al tratamiento de fondo con MTX. Los pacientes con placebo se pasaron de grupo como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el mes 6, el HAQ-DI en el mes 3 y los índices de DAS28-4 (ERS) inferiores a 2,6 en el mes 6.

El Estudio IV fue un estudio de 2 años, con un análisis planificado a 1 año, en el que 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX recibieron Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día o placebo agregado al tratamiento de fondo con MTX. Los pacientes con placebo se pasaron de grupo como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios respecto de los valores basales en la puntuación Sharp total modificada-van der Heijde modificada media (mTSS) en el mes 6, el HAQ-DI en el mes 3 y los índices de la DAS28-4 (ERS) inferiores a 2,6 en el mes 6.

El Estudio V fue un estudio de 6 meses en el que 399 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada al menos a un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día o placebo agregado al tratamiento de fondo con MTX. En la visita al mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento de placebo pasaron en condiciones de ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 o 10 mg 2 veces al día. Los criterios de valoración primarios en el mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, el HAQ-DI y los índices de DAS28-4 (ERS) inferiores a 2,6.

El Estudio VI fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en el primer año en el cual 952 pacientes sin tratamiento previo con MTX que tenían artritis reumatoide activa de moderada a severa recibieron Xeljanz 5 o 10 mg dos veces al día o dosis de MTX titulada durante 8 semanas de 10 a 20 mg una vez a la semana. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio medio a partir del valor basal según la mTSS (puntuación Total de Sharp modificada) por van der Heijde al Mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 al Mes 6.

*Respuesta clínica*Respuesta ACR

Los porcentajes de pacientes tratados con Xeljanz que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios I, II, IV, V y VI se muestran en la Tabla 6. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 o 10 mg 2 veces al día de Xeljanz tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6 frente a los pacientes tratados con placebo (o con MTX en el Estudio VI).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

En el Estudio IV, las tasas de respuesta ACR20/50/70 obtenidas al mes 12 se mantuvieron hasta el mes 24.

En el Estudio VI (Tabla 6), la diferencia con MTX en ambos grupos de tofacitinib en alcanzar las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue estadísticamente significativa en todos los puntos temporales ( $p \leq 0,0001$ ). Tofacitinib, administrado como monoterapia en pacientes sin tratamiento previo con MTX, mejoró de manera significativa los signos y síntomas de AR en comparación con MTX. La eficacia observada con tofacitinib se mantuvo hasta el mes 24.

En los estudios I, II y V, se observó una mejora en el índice de respuesta ACR20 frente a placebo en el período de 2 semanas.

Durante las partes controladas de 3 meses (estudios I y V) y de 6 meses (estudios II, III y IV) de los estudios, los pacientes tratados con Xeljanz a una dosis de 10 mg 2 veces al día tuvieron índices de respuesta más elevados en comparación con los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg 2 veces al día. En el estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción que logró una respuesta ACR20 en el mes 6, el cambio en el HAQ-DI en el mes 3 y los índices de DAS28-4 (ERS) inferiores a 2,6 en el mes 6. Los datos de estos resultados primarios fueron 51,5%, 52,6%, 47,2% y 28,3%; -0,56%, -0,64%, -0,51% y -0,25%; y 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para los grupos de 5 mg 2 veces al día de Xeljanz, 10 mg 2 veces al día de Xeljanz, adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas y placebo, respectivamente. Para una variable secundaria preespecificada, los índices de respuesta ACR70 en el mes 6 para los grupos de 5 mg 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día de Xeljanz fueron significativamente superiores que para adalimumab (19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente).

El efecto del tratamiento en los pacientes fue similar, independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, o el estado de la enfermedad. El tiempo hasta el inicio fue rápido (ya en la semana 2 en los estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando con la duración del tratamiento. Al igual que con la respuesta ACR global en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg 2 veces al día de Xeljanz, cada uno de los componentes de la respuesta ACR, entre ellos, recuentos de articulaciones doloridas e hinchadas, evaluación global de los pacientes y del médico, puntuaciones del índice de discapacidad, evaluación del dolor y PCR, mejoró de forma constante respecto de los valores basales en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otros FARMES en todos los estudios.

**Respuesta DAS28-4 (ERS)**

Los pacientes de los estudios de Fase 3 tenían una Puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28-4[ERS]) media de 6,1 a 6,7 en el momento basal. Se observaron reducciones significativas en la DAS28-4(ERS) respecto de los valores basales (mejora media) de 1,8 a 2,0 y de 1,9 a 2,2 en los pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de Xeljanz, respectivamente,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7 a 1,1) a los 3 meses. La proporción de pacientes que lograron la remisión clínica de la DAS28 (DAS28-4(ERS) <2,6) en los estudios II, III y IV fue significativamente superior en los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Xeljanz (de 6% a 9% y de 13% a 16%, respectivamente) en comparación con el 1 al 3% de los pacientes que recibieron placebo a los 6 meses. En el Estudio III, los porcentajes de pacientes que lograron un índice de DAS28-4(ERS) <2,6 que se observaron con Xeljanz 5 mg 2 veces al día, 10 mg 2 veces al día y adalimumab en el mes 6 fueron de 6,2%, 12,5% y 6,7%, respectivamente.

En un análisis combinado de los estudios de Fase 3, la dosis de 10 mg 2 veces al día proporcionó mayores beneficios que la dosis de 5 mg 2 veces al día en diversas medidas de signos y síntomas: mejora respecto de los valores basales (índices de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70), cambio promedio respecto de los valores basales en la DAS28 y logro del estado deseado de actividad de la enfermedad (DAS28-4(ERS) <2,6 o ≤3,2). Se observaron mayores beneficios de la dosis de 10 mg frente a la de 5 mg en las medidas más estrictas (es decir, índices de respuesta ACR70 y DAS28-4(ERS) <2,6).

**Tabla 6: Proporción de pacientes con una respuesta ACR**

| <b>Estudio I: Respuesta Inadecuada a FARME</b> |               |                            |                                                                  |                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Tasa de Respuesta (%)</b>                   | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo<br/>N = 120</b> | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al<br/>día monoterapia<br/>N = 241</b> | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al<br/>día monoterapia<br/>N = 242</b> |
| ACR20                                          | Mes 3         | 27                         | 60                                                               | 66                                                                |
|                                                | Mes 6         | NA                         | 69                                                               | 71                                                                |
|                                                | Mes 12        | NA                         | NA                                                               | NA                                                                |
|                                                | Mes 24        | NA                         | NA                                                               | NA                                                                |
| ACR50                                          | Mes 3         | 13                         | 31                                                               | 37                                                                |
|                                                | Mes 6         | NA                         | 42                                                               | 47                                                                |
|                                                | Mes 12        | NA                         | NA                                                               | NA                                                                |
|                                                | Mes 24        | NA                         | NA                                                               | NA                                                                |
| ACR70                                          | Mes 3         | 6                          | 15                                                               | 20                                                                |



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

|                                                                           | Mes 6         | NA                                   | 22                                                         | 29                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | NA                                                         | NA                                                      |
|                                                                           | Mes 24        | NA                                   | NA                                                         | NA                                                      |
| <b>Estudio II: Respuesta Inadecuada a FARME, con mayor frecuencia MTX</b> |               |                                      |                                                            |                                                         |
| <b>Tasa de Respuesta (%)</b>                                              | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo<br/>N = 157</b>           | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día<br/>FARME<br/>N = 311</b> | <b>Xeljanz 10 mg FARME<br/>N = 309</b>                  |
|                                                                           |               |                                      |                                                            |                                                         |
| ACR20                                                                     | Mes 3         | 27                                   | 56                                                         | 65                                                      |
|                                                                           | Mes 6         | 31                                   | 53                                                         | 58                                                      |
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | 51                                                         | 57                                                      |
| ACR50                                                                     | Mes 3         | 10                                   | 27                                                         | 34                                                      |
|                                                                           | Mes 6         | 13                                   | 34                                                         | 37                                                      |
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | 33                                                         | 43                                                      |
| ACR70                                                                     | Mes 3         | 2                                    | 8                                                          | 14                                                      |
|                                                                           | Mes 6         | 3                                    | 13                                                         | 16                                                      |
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | 19                                                         | 26                                                      |
| <b>Estudio IV: Respuesta Inadecuada a MTX</b>                             |               |                                      |                                                            |                                                         |
| <b>Tasa de Respuesta (%)</b>                                              | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo +<br/>MTX<br/>N = 154</b> | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 309</b>     | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 309</b> |
|                                                                           |               |                                      |                                                            |                                                         |
| ACR20                                                                     | Mes 3         | 27                                   | 56                                                         | 66                                                      |
|                                                                           | Mes 6         | 25                                   | 51                                                         | 62                                                      |
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | 49                                                         | 56                                                      |
|                                                                           | Mes 24        | NA                                   | 41                                                         | 50                                                      |
| ACR50                                                                     | Mes 3         | 8                                    | 29                                                         | 36                                                      |
|                                                                           | Mes 6         | 8                                    | 32                                                         | 44                                                      |
|                                                                           | Mes 12        | NA                                   | 32                                                         | 39                                                      |
|                                                                           | Mes 24        | NA                                   | 29                                                         | 40                                                      |
| ACR70                                                                     | Mes 3         | 3                                    | 11                                                         | 17                                                      |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

|                                                           |               |                                  |                                                              |                                                               |
|-----------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                           | Mes 6         | 1                                | 15                                                           | 22                                                            |
|                                                           | Mes 12        | NA                               | 19                                                           | 27                                                            |
|                                                           | Mes 24        | NA                               | 17                                                           | 26                                                            |
| <b>Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF</b> |               |                                  |                                                              |                                                               |
| <b>Tasa de Respuesta (%)</b>                              | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo + MTX<br/>N = 131</b> | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 132</b>       | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al día + MTX + MTX<br/>N = 133</b> |
| ACR20                                                     | Mes 3         | 24                               | 42                                                           | 48                                                            |
|                                                           | Mes 6         | NA                               | 52                                                           | 55                                                            |
|                                                           | Mes 12        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
|                                                           | Mes 24        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
| ACR50                                                     | Mes 3         | 8                                | 27                                                           | 28                                                            |
|                                                           | Mes 6         | NA                               | 37                                                           | 30                                                            |
|                                                           | Mes 12        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
|                                                           | Mes 24        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
| ACR70                                                     | Mes 3         | 2                                | 14                                                           | 11                                                            |
|                                                           | Mes 6         | NA                               | 16                                                           | 16                                                            |
|                                                           | Mes 12        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
|                                                           | Mes 24        | NA                               | NA                                                           | NA                                                            |
| <b>Estudio VI: Sin Tratamiento Previo con MTX</b>         |               |                                  |                                                              |                                                               |
| <b>Tasa de Respuesta (%)</b>                              | <b>Tiempo</b> | <b>MTX<br/>N = 184</b>           | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día monoterapia<br/>N = 369</b> | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al día monoterapia<br/>N = 394</b> |
| ACR20                                                     | Mes 3         | 52                               | 70                                                           | 78                                                            |
|                                                           | Mes 6         | 51                               | 71                                                           | 76                                                            |
|                                                           | Mes 12        | 51                               | 68                                                           | 72                                                            |
|                                                           | Mes 24        | 42                               | 64                                                           | 64                                                            |
| ACR50                                                     | Mes 3         | 20                               | 40                                                           | 50                                                            |
|                                                           | Mes 6         | 27                               | 47                                                           | 56                                                            |
|                                                           | Mes 12        | 34                               | 50                                                           | 56                                                            |
|                                                           | Mes 24        | 28                               | 49                                                           | 49                                                            |
| ACR70                                                     | Mes 3         | 5                                | 20                                                           | 27                                                            |
|                                                           | Mes 6         | 12                               | 25                                                           | 38                                                            |
|                                                           | Mes 12        | 15                               | 29                                                           | 38                                                            |
|                                                           | Mes 24        | 15                               | 34                                                           | 38                                                            |

Los resultados de la proporción de pacientes con una respuesta ACR para los Estudios I, II, IV, V y VI se muestran en la Tabla 6. Se observaron resultados similares en el Estudio III.

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los estudios IV y V se muestran en la Tabla 7. Se observaron resultados similares en los estudios I, II y III.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 7: Componentes de la respuesta ACR a los 3 meses en los Estudios IV y V**

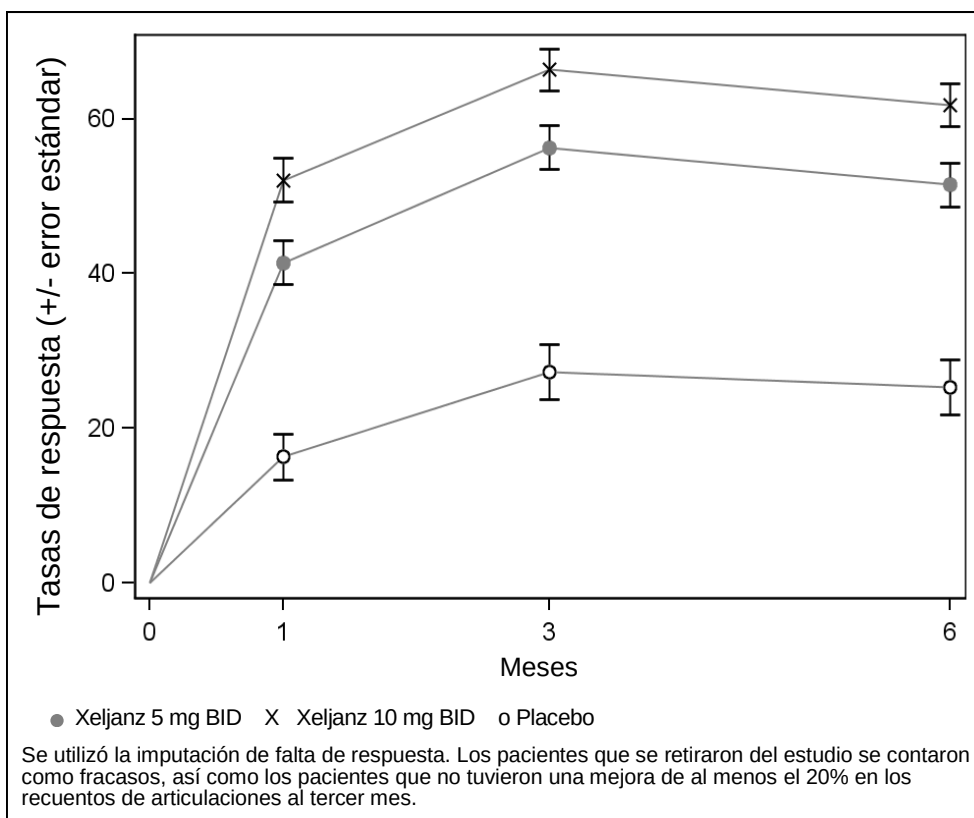
| <b>Estudio IV: Respuesta Inadecuada a MTX</b>             |               |                                  |                                                        |                                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Componente</b>                                         | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo + MTX<br/>N = 156</b> | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 316</b> | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 309</b> |
| Número de Articulaciones Dolorosas (0-68)                 | Valor inicial | 23                               | 24                                                     | 23                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 18                               | 13                                                     | 10                                                      |
| Número de Articulaciones Inflamadas (0-66)                | Valor inicial | 14                               | 14                                                     | 14                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 10                               | 6                                                      | 6                                                       |
| Dolor <sup>a</sup>                                        | Valor inicial | 55                               | 58                                                     | 58                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 47                               | 35                                                     | 29                                                      |
| Evaluación Global por el Paciente <sup>a</sup>            | Valor inicial | 54                               | 58                                                     | 57                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 47                               | 35                                                     | 29                                                      |
| Índice de Discapacidad (HAQ-DI) <sup>b</sup>              | Valor inicial | 1,31                             | 1,41                                                   | 1,39                                                    |
|                                                           | Mes 3         | 1,19                             | 1,00                                                   | 0,84                                                    |
| Evaluación Global del Médico <sup>a</sup>                 | Valor inicial | 56                               | 59                                                     | 58                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 43                               | 30                                                     | 25                                                      |
| PCR (mg/L)                                                | Valor inicial | 13,7                             | 15,5                                                   | 17,0                                                    |
|                                                           | Mes 3         | 14,6                             | 6,9                                                    | 4,4                                                     |
| <b>Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF</b> |               |                                  |                                                        |                                                         |
| <b>Componente</b>                                         | <b>Tiempo</b> | <b>Placebo + MTX<br/>N = 132</b> | <b>Xeljanz 5 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 133</b> | <b>Xeljanz 10 mg dos veces al día + MTX<br/>N = 134</b> |
| Número de Articulaciones Dolorosas (0-68)                 | Valor inicial | 28                               | 28                                                     | 28                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 21                               | 16                                                     | 13                                                      |
| Número de Articulaciones Inflamadas (0-66)                | Valor inicial | 17                               | 16                                                     | 17                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 12                               | 8                                                      | 7                                                       |
| Dolor <sup>a</sup>                                        | Valor inicial | 61                               | 66                                                     | 60                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 53                               | 39                                                     | 38                                                      |
| Evaluación Global por el Paciente <sup>a</sup>            | Valor inicial | 62                               | 65                                                     | 59                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 53                               | 41                                                     | 37                                                      |
| Índice de Discapacidad (HAQ-DI) <sup>b</sup>              | Valor inicial | 1,63                             | 1,60                                                   | 1,50                                                    |
|                                                           | Mes 3         | 1,44                             | 1,20                                                   | 1,10                                                    |
| Evaluación Global por el Médico <sup>a</sup>              | Valor inicial | 64                               | 65                                                     | 59                                                      |
|                                                           | Mes 3         | 44                               | 35                                                     | 31                                                      |
| PCR (mg/L)                                                | Valor inicial | 16,7                             | 19,3                                                   | 15,7                                                    |
|                                                           | Mes 3         | 18,2                             | 6,2                                                    | 4,8                                                     |

<sup>a</sup> Escala visual análoga: 0 = Mejor, 100 = Peor<sup>c</sup> Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

FIGURA 1: Porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita para el estudio IV



### Respuesta radiográfica

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de Xeljanz en el daño estructural en las articulaciones. En el Estudio IV y en el Estudio VI, la inhibición de la progresión del daño estructural en las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio medio a partir del valor basal en la mTSS y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés), en los Meses 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en la mTSS inferior o igual a 0,5).

En el estudio IV, Xeljanz 10 mg dos veces al día, más MTX de base dieron lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con el placebo más MTX en los Meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, Xeljanz más MTX mostraron similares efectos sobre la progresión media del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis sobre las puntuaciones de erosión y de JSN fueron coherentes con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 8.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

En el grupo de placebo más MTX, el 78% de los pacientes no presentaron progresión radiográfica al Mes 6 en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con Xeljanz 5 o 10 mg dos veces al día, respectivamente, más MTX, ambas significativas en comparación con el placebo más MTX.

**Tabla 8: Cambios radiográficos a los Meses 6 y 12**

| Estudio IV                            |                                                               |                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                  |                                                                                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | Placebo +<br>MTX<br><br>N = 139<br>(SD)<br>media <sup>a</sup> | Xeljanz 5 mg<br>dos veces al día<br>+ MTX<br>N = 277<br>(SD) media <sup>a</sup> | Xeljanz 5 mg<br>dos veces al día<br>+ MTX<br>Diferencia<br>media con<br>respecto al<br>placebo <sup>b</sup> (IC) | Xeljanz 10 mg<br>dos veces al día<br>+ MTX<br>N = 290<br>(SD) media <sup>a</sup> | Xeljanz 10 mg<br>dos veces al día<br>+ MTX<br>Diferencia<br>media con<br>respecto al<br>placebo <sup>b</sup> (IC) |
| mTSS <sup>c</sup>                     |                                                               |                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                  |                                                                                                                   |
| Valor basal                           | 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)                                                                                                 |
| Puntuación<br>de erosión <sup>c</sup> |                                                               |                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                  |                                                                                                                   |
| Valor basal                           | 14 (19)                                                       | 14 (24)                                                                         | -                                                                                                                | 18 (28)                                                                          | -                                                                                                                 |
| Mes 6                                 | 0,1 (1,0)                                                     | 0,1 (1,0)                                                                       | -0,1 (-0,3; 0,1)                                                                                                 | 0,0 (0,7)                                                                        | -0,1 (-0,3; 0,1)                                                                                                  |
| Mes 12                                | 0,3 (2,0)                                                     | 0,2 (1,7)                                                                       | -0,1 (-0,4; 0,2)                                                                                                 | 0,0 (1,1)                                                                        | -0,3 (-0,6; 0,0)                                                                                                  |
| Puntuación<br>JSN <sup>c</sup>        |                                                               |                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                  |                                                                                                                   |
| Valor basal                           | 18 (24)                                                       | 17 (25)                                                                         | -                                                                                                                | 20 (28)                                                                          | -                                                                                                                 |
| Mes 6                                 | 0,3 (1,5)                                                     | 0,1 (1,1)                                                                       | -0,3 (-0,6; 0,1)                                                                                                 | 0,1 (1,8)                                                                        | -0,3 (-0,6; 0,0)                                                                                                  |
| Mes 12                                | 0,7 (2,9)                                                     | 0,1 (1,9)                                                                       | -0,5 (-1,0; 0,0)                                                                                                 | 0,1 (2,6)                                                                        | -0,6 (-1,1; -0,1)                                                                                                 |

<sup>a</sup> SD = Desviación estándar

<sup>b</sup> Diferencia entre los cuadrados mínimos medios de Xeljanz menos placebo (IC del 95% = Intervalo de confianza del 95%)

<sup>c</sup> Los datos del Mes 6 y del Mes 12 representan el cambio medio a partir del valor basal

En el Estudio VI, la monoterapia con Xeljanz dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los Meses 6 y 12, como se muestra en la Tabla 9, lo cual también se mantuvo a los 24 meses. Los análisis sobre las puntuaciones de erosión y de JSN fueron coherentes con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica en el Mes 6 en comparación con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con Xeljanz 5 o 10 mg dos veces al día respectivamente, ambas significativas, en comparación con MTX.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 9: Cambios radiográficos a los Meses 6 y 12**

| Estudio VI                            |                                              |                                                                        |                                                                                                    |                                                                         |                                                                                                        |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | MTX<br>N = 166<br>(SD)<br>media <sup>a</sup> | Xeljanz 5 mg<br>dos veces al día<br>N = 346<br>(SD) media <sup>a</sup> | Xeljanz 5 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media con<br>respecto a<br>MTX <sup>b</sup> (IC) | Xeljanz 10 mg<br>dos veces al día<br>N = 369<br>(SD) media <sup>a</sup> | Xeljanz 10 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media con<br>respecto a<br>MTX <sup>b</sup><br>(IC) |
| mTSS <sup>c</sup>                     |                                              |                                                                        |                                                                                                    |                                                                         |                                                                                                        |
| Valor basal                           | 17 (29)                                      | 20 (40)                                                                | -                                                                                                  | 19 (39)                                                                 | -                                                                                                      |
| Mes 6                                 | 0,8 (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)                                                                                      |
| Puntuación<br>de erosión <sup>c</sup> |                                              |                                                                        |                                                                                                    |                                                                         |                                                                                                        |
| Valor basal                           | 8 (15)                                       | 10 (21)                                                                | -                                                                                                  | 9 (20)                                                                  | -                                                                                                      |
| Mes 6                                 | 0,5 (1,9)                                    | 0,1 (1,4)                                                              | -0,4 (-0,7; -0,2)                                                                                  | 0,0 (0,7)                                                               | -0,5 (-0,7; -0,3)                                                                                      |
| Mes 12                                | 0,6 (2,2)                                    | 0,1 (1,6)                                                              | -0,6 (-0,8; -0,3)                                                                                  | 0,0 (1,0)                                                               | -0,7 (-0,9; -0,4)                                                                                      |
| Puntuación<br>JSN <sup>c</sup>        |                                              |                                                                        |                                                                                                    |                                                                         |                                                                                                        |
| Valor basal                           | 8 (16)                                       | 11 (21)                                                                | -                                                                                                  | 9 (20)                                                                  | -                                                                                                      |
| Mes 6                                 | 0,4 (1,3)                                    | 0,1 (1,4)                                                              | -0,2 (-0,5; 0,0)                                                                                   | 0,1 (0,9)                                                               | -0,3 (-0,5; -0,1)                                                                                      |
| Mes 12                                | 0,6 (2,1)                                    | 0,3 (2,1)                                                              | -0,4 (-0,7; 0,0)                                                                                   | 0,0 (0,9)                                                               | -0,6 (-0,9; -0,3)                                                                                      |

<sup>a</sup> SD = Desviación estándar<sup>b</sup> Diferencia entre los cuadrados mínimos medios de Xeljanz menos MTX (IC del 95% = Intervalo de confianza del 95%)<sup>c</sup> Los datos del Mes 6 y del Mes 12 representan el cambio medio a partir del valor basal**Respuesta de funcionamiento físico y resultados relacionados con la salud**

La mejora en el funcionamiento físico se midió mediante el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 y 10 mg 2 veces al día demostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (estudios I, II, III y V) y en el mes 6 (estudios II y III). Los pacientes tratados con Xeljanz 5 y 10 mg 2 veces al día mostraron mejoras significativamente superiores en el funcionamiento físico en comparación con placebo ya desde la semana 2 en los estudios I y II. En el estudio III, las mejoras promedio en el HAQ-DI se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz. Las mejoras promedio en el HAQ-DI se mantuvieron durante 36 meses en los estudios de extensión abiertos en curso. En comparación con los pacientes tratados con adalimumab, en el mes 3 los pacientes en el grupo de tofacitinib 5 mg 2 veces al día tuvieron disminuciones similares respecto de los valores basales del HAQ-DI y los pacientes del grupo de 10 mg 2 veces al día tuvieron disminuciones significativamente superiores en el HAQ-DI. El cambio medio en HAQ-DI desde el valor inicial a los tres meses en los Estudios I a VI se muestra en la Tabla 10.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 10: Cambio Medio a partir del Valor Inicial de HAQ-DI**

| Estudio I: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME         |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Tiempo                                                        | Placebo<br>N = 109            | Xeljanz 5 mg<br>monoterapia dos<br>veces al día<br>N = 237    | Xeljanz 10 mg monoterapia<br>dos veces al día<br>N = 227 |                                                        |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,19                         | -0,50**                                                       | -0,57**                                                  |                                                        |
| Estudio II: Respuesta Inadecuada a FARME                      |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|                                                               | Placebo +<br>FARME<br>N = 147 | Xeljanz 5 mg dos<br>veces al día<br>+ FARME<br>N = 292        | Xeljanz 10 mg dos veces al día<br>+ FARME<br>N = 292     |                                                        |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,21                         | -0,46**                                                       | -0,56**                                                  |                                                        |
| Estudio III: Respuesta Inadecuada a MTX                       |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|                                                               | Placebo + MTX<br>N = 98       | Xeljanz<br>5 mg dos veces al<br>día<br>+ MTX<br>N = 188       | Xeljanz<br>10 mg dos veces<br>al día<br>+ MTX<br>N = 185 | Adalimumab<br>40 mg una vez<br>QOW<br>+ MTX<br>N = 190 |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,24                         | -0,55**                                                       | -0,61**                                                  | -0,49**                                                |
| Estudio IV: MTX Respuesta Inadecuada a MTX                    |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|                                                               | Placebo+MTX<br>N = 146        | Xeljanz 5 mg dos<br>veces al día<br>+ MTX<br>N = 294          | Xeljanz 10 mg dos veces al día<br>+ MTX<br>N = 300       |                                                        |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,15                         | -0,40 <sup>b</sup>                                            | -0,54                                                    |                                                        |
| Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF            |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|                                                               | Placebo<br>N = 118            | Xeljanz 5 mg dos<br>veces al día<br>+ MTX<br>N = 117          | Xeljanz 10 mg dos veces al día<br>+ MTX<br>N = 125       |                                                        |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,18                         | -0,43**                                                       | -0,46**                                                  |                                                        |
| Estudio VI: Sin Tratamiento Previo con MTX: Monoterapia       |                               |                                                               |                                                          |                                                        |
|                                                               | Placebo + MTX<br>N = 171      | Xeljanz 5 mg<br>monoterapia<br>dos veces al<br>día<br>N = 355 | Xeljanz 10 mg monoterapia dos veces<br>al día<br>N = 381 |                                                        |
| Cambio medio de LS<br>en HAQ-DI a los 3<br>meses <sup>a</sup> | -0,47                         | -0,75**                                                       | -0,85**                                                  |                                                        |

<sup>a</sup> Criterio primario de valoración de la eficacia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

---

<sup>b</sup> No pudo declararse la importancia estadística en el Estudio IV debido a un retroceso en el procedimiento.

<sup>\*\*</sup>  $p < 0,0001$ , Xeljanz vs. placebo + MTX/FARME

Los resultados se obtienen de un modelo lineal longitudinal con cambio a partir del valor inicial como una variable dependiente y tratamiento, valor inicial, y región como efectos fijos y paciente como efecto aleatorio

IC = intervalo de confianza, FAS = conjunto de análisis completos, LS = cuadrados mínimos, N = número de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = cada dos semanas, HAQ-DI = Índice de Discapacidad de Cuestionario de Evaluación de Salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante la encuesta corta de salud (SF-36) en los 5 estudios. En estos estudios, los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg 2 veces al día demostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales en comparación con placebo en los 8 dominios de SF-36, así como en el Resumen de componentes físicos (PCS) y en el Resumen de componentes mentales (MCS), en el mes 3. Ambos grupos tratados con Xeljanz mostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales en comparación con placebo en los 8 dominios, así como en el PCS y el MCS, en el mes 3 en los estudios I, IV y V. En los estudios III y IV, las mejoras promedio de SF-36 se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

La mejora en la fatiga se evaluó mediante la Escala de fatiga (F) de la evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 y 10 mg 2 veces al día demostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales de fatiga en comparación con placebo en los 5 estudios. En los estudios III y IV, las mejoras promedio de la FACIT-F se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

La mejora en el sueño se evaluó con las escalas de resumen del Índice de problemas del sueño I y II del parámetro del sueño del Estudio de desenlaces médicos (MOS) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 y 10 mg 2 veces al día demostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales en ambas escalas en comparación con placebo en los estudios II, III y IV. En los estudios III y IV, las mejoras promedio en ambas escalas se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

La mejora en la productividad se evaluó mediante la escala del Cuestionario de limitaciones laborales (WLQ) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg 2 veces al día demostraron mejoras significativamente superiores respecto de los valores basales en la Escala de resumen de resultados globales en comparación con placebo en los estudios III, IV y V. En los estudios III y IV, las mejoras promedio en los resultados generales se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz 10 mg 2 veces al día.

#### *Durabilidad de las respuestas clínicas*

La durabilidad del efecto fue evaluada por las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, media de HAD-QI y media de DAS28-4(ERS) en estudios IR de Fase 3 de FARME con una



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

duración de al menos un año. La eficacia se mantuvo en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios. La evidencia de la persistencia de la eficacia con el tratamiento con tofacitinib por hasta 6 años a partir de un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con AR con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios de seguimiento a largo plazo completos y abiertos de hasta 8 años.

Artritis Psoriásica

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

El programa de desarrollo clínico de Xeljanz para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con artritis psoriásica incluyó 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y multicéntricos de confirmación en 816 pacientes de 18 años y más. Todos los pacientes tuvieron artritis psoriásica durante al menos 6 meses según el Criterio de Clasificación de Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles al tacto/dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas y psoriasis de placa activa. Los pacientes con diferentes subtipos de artritis psoriásica (no mutuamente excluyentes) se inscribieron en los 2 ensayos clínicos, incluidas <5 articulaciones o compromiso asimétrico (21%),  $\geq 5$  articulaciones afectadas (90%), compromiso articular interfalángico distal (IFD) (61%), artritis mutilante (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tuvieron un diagnóstico de artritis psoriásica durante una mediana de 5,5 años (rango de 3,0 a 6,0 años). En el período inicial, 80%, 53% y 69% de los pacientes tenía entesitis, dactilitis y área de la superficie corporal (BSA) psoriásica total  $\geq 3\%$ , respectivamente. A todos los pacientes se les solicitó recibir tratamiento con una dosis estable de FARME sintético convencional (FARMEcs; 79% recibió metotrexato, 13% recibió sulfasalazina, 7% recibió leflunomida, 1% recibió otro FARMEcs) y se les permitió recibir una dosis baja estable de corticoides orales (21% recibió el equivalente a  $\leq 10$  mg/día de prednisona) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; 57% lo recibió). En ambos ensayos clínicos, los criterios primarios de valoración fueron la respuesta ACR20 y el cambio en HAQ-DI en el Mes 3.

El estudio de PsA-I fue un ensayo clínico de 12 meses que incluyó a 422 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a FARMEcs (67% y 33% fueron pacientes con respuesta inadecuada a 1 FARMEcs y  $\geq 2$  FARMEcs, respectivamente) y que no se habían tratado previamente con un FARME biológico inhibidor de TNF (iTNF). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1:1 para recibir Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, placebo para la secuencia de tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día o placebo para la secuencia de tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día, respectivamente; se agregó el medicamento del estudio al tratamiento con FARMEcs de fondo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos de manera ciega a una dosis predeterminada de Xeljanz de 5 mg o 10 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

dos veces al día. El estudio de PsA-I no se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad o superioridad a adalimumab.

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

*Respuesta Clínica**Signos y síntomas*

En el Mes 3, los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día presentaban tasas de respuesta más altas ( $p \leq 0,05$ ) en comparación con el placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio de PsA-I y para ACR20 y ACR50 en el Estudio de PsA-II; las tasas de respuesta ACR70 también fueron más altas para Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día en comparación con placebo en el Estudio de PsA-II, aunque las diferencias frente a placebo no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 11). Los exámenes de edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad en el período inicial y subtipo de artritis psoriásica no identificaron diferencias en la respuesta a Xeljanz. La cantidad de pacientes con artritis mutilante era demasiado pequeña como para permitir una evaluación significativa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 11: Proporción de pacientes con una Respuesta ACR en los Estudios de PsA-I y PsAII**

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

<sup>a</sup> N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados.

<sup>b</sup> NA = No aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no se encuentran disponibles más allá del Mes 3 debido a la transferencia desde placebo.

<sup>c</sup> Respuesta inadecuada a por lo menos un FARMEcs debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad.

<sup>d</sup> Respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor de TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.

<sup>e</sup> El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

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

Al igual que con las respuestas ACR, en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día en los Estudios de PsA-I y PsA-II, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró de manera constante desde el período inicial en el Mes 3, incluidos recuentos de articulaciones sensibles al tacto/dolorosas e inflamadas, evaluación del paciente de dolor de artritis, evaluación global por parte del paciente y el médico de la artritis, HAQ-DI y PCR en comparación a pacientes que reciben placebo (Tabla 12).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 12: Componentes de la Respuesta ACR en el Período Inicial y el Mes 3 en los Estudios de PsA-I y PsA-II**

|                                                                 | Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME Sintético Convencional (Sin tratamiento previo con iTNF) |                               |                                |                            | Pacientes con Respuesta Inadecuada a iTNF |                               |                                |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                                                 | Estudio de PsA-I                                                                                    |                               |                                |                            | Estudio de PsA-II                         |                               |                                |
| Grupo de Tratamiento                                            | Placebo                                                                                             | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Adalimumab 40 mg SC c/2Sem | Placebo                                   | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día |
| N al Inicio                                                     | 105                                                                                                 | 107                           | 104                            | 106                        | 131                                       | 131                           | 132                            |
| Componente de ACR <sup>a</sup>                                  |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Cantidad de articulaciones sensibles al tacto/dolorosas (0-68)  |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 20,6                                                                                                | 20,5                          | 20,3                           | 17,1                       | 19,8                                      | 20,5                          | 25,5                           |
| Mes 3                                                           | 14,6                                                                                                | 12,2                          | 9,9                            | 10,8                       | 15,1                                      | 11,5                          | 14,5                           |
| Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)                    |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 11,5                                                                                                | 12,9                          | 11,7                           | 9,8                        | 10,5                                      | 12,1                          | 12,8                           |
| Mes 3                                                           | 7,1                                                                                                 | 6,3                           | 4,3                            | 4,0                        | 7,7                                       | 4,8                           | 6,1                            |
| Evaluación del paciente sobre el dolor de artritis <sup>b</sup> |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 53,2                                                                                                | 55,7                          | 54,4                           | 50,7                       | 54,9                                      | 56,4                          | 59,5                           |
| Mes 3                                                           | 44,7                                                                                                | 34,7                          | 28,5                           | 32,5                       | 48,0                                      | 36,1                          | 38,1                           |
| Evaluación global del paciente sobre la artritis <sup>b</sup>   |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 53,9                                                                                                | 54,7                          | 53,6                           | 50,6                       | 55,8                                      | 57,4                          | 58,5                           |
| Mes 3                                                           | 44,4                                                                                                | 35,5                          | 29,8                           | 32,9                       | 49,2                                      | 36,9                          | 38,8                           |
| HAQ-DI <sup>c</sup>                                             |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 1,11                                                                                                | 1,16                          | 1,08                           | 1,10                       | 1,25                                      | 1,26                          | 1,37                           |
| Mes 3                                                           | 0,95                                                                                                | 0,81                          | 0,71                           | 0,75                       | 1,09                                      | 0,88                          | 1,03                           |
| Evaluación global del médico sobre la artritis <sup>b</sup>     |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 53,8                                                                                                | 54,6                          | 55,2                           | 50,5                       | 53,7                                      | 53,5                          | 55,8                           |
| Mes 3                                                           | 35,4                                                                                                | 29,5                          | 23,6                           | 26,3                       | 36,4                                      | 27,0                          | 25,6                           |
| PCR (mg/L)                                                      |                                                                                                     |                               |                                |                            |                                           |                               |                                |
| Inicio                                                          | 10,4                                                                                                | 10,5                          | 8,1                            | 14,3                       | 12,1                                      | 13,8                          | 15,0                           |
| Mes 3                                                           | 8,60                                                                                                | 4,02                          | 2,68                           | 3,10                       | 11,44                                     | 7,72                          | 7,25                           |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

<sup>a</sup> Los datos mostrados son los valores medios en el período inicial y en el Mes 3.

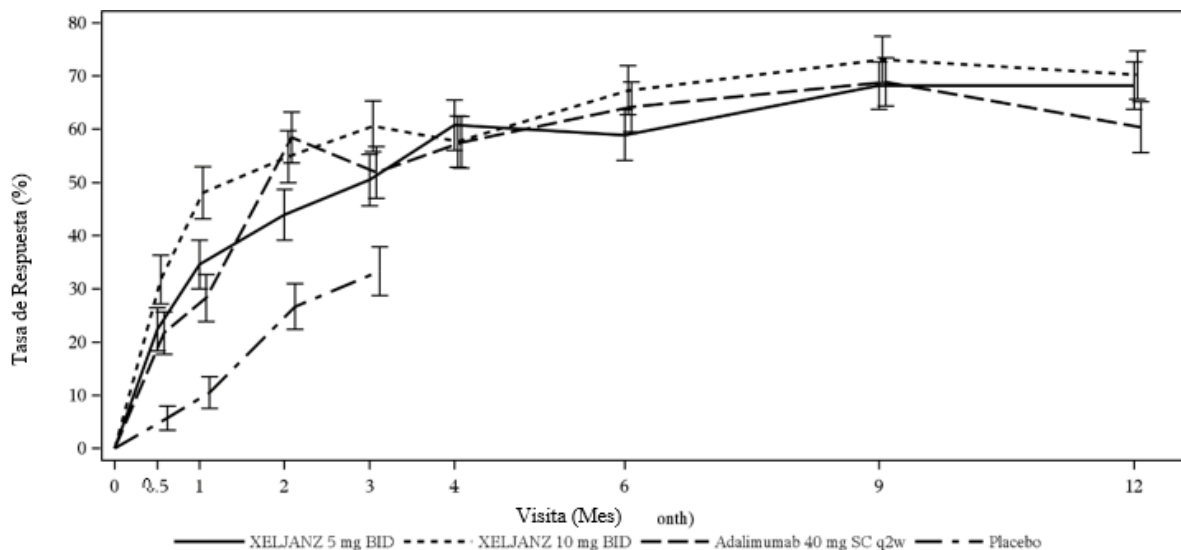
<sup>b</sup> Escala analógica visual (VAS): 0 = mejor, 100 = peor.

<sup>c</sup> HAQ-DI = Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo personal, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre, y actividades.

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

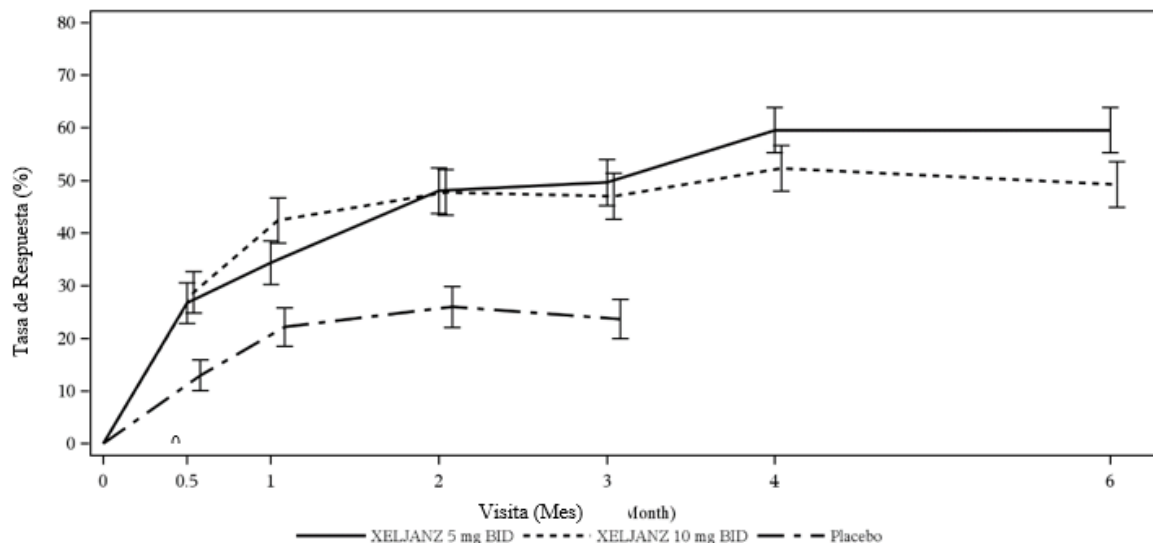
**Figura 2: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita**

**a) Hasta el Mes 12 en el Estudio de PsA-I**



**b) Hasta el Mes 6 en el Estudio de PsA-II<sup>a</sup>**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**



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

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

Los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo fueron transferidos a Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día de manera ciega en el Mes 3; los resultados para la parte Xeljanz de la secuencia de tratamiento placebo → Xeljanz (es decir, posterior al Mes 3) no se incluyen en la figura para facilitar su legibilidad.

<sup>a</sup> El estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

### **Función Física**

La mejora en la función física se determinó mediante el HAQ-DI. Los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron mejoras mayores ( $p \leq 0,05$ ) desde el período inicial en la función física en comparación con el placebo en el Mes 3 (Tabla 13). La mejora de HAQ-DI desde el período inicial en pacientes tratados con Xeljanz se mantuvo o mejoró hasta el Mes 6 (Estudios de PsA-I y PsA-II) y Mes 12 (Estudio de PsA-I).

**Tabla 13: Cambio desde el Período Inicial en HAQ-DI en los Estudios de PsA-I y PsA-II**

| Grupo de Tratamiento | Cambio de la Media de Mínimos Cuadrados desde el Período Inicial en HAQ-DI: Diferencia de Placebo                 |                                |                          |                                                        |                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                      | Pacientes con Respuesta Inadecuada de FARME Sintético Convencional <sup>b</sup> (sin tratamiento previo con iTNF) |                                |                          | Pacientes con Respuesta Inadecuada a iTNF <sup>c</sup> |                                |
|                      | Estudio de PsA-I                                                                                                  |                                |                          | Estudio de PsA-II                                      |                                |
|                      | Xeljanz 5 mg dos veces al día                                                                                     | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Adalimumab 40 mg SC c/2S | Xeljanz 5 mg dos veces al día                          | Xeljanz 10 mg dos veces al día |
| N <sup>a</sup>       | 107                                                                                                               | 104                            | 106                      | 129                                                    | 132                            |
| Mes 3                | -0,17*                                                                                                            | -0,22*                         | -0,20*                   | -0,25*                                                 | -0,22*                         |

<sup>a</sup> N es la cantidad total de pacientes en el análisis estadístico

<sup>b</sup> Respuesta inadecuada a por lo menos un FARME sintético convencional (FARMEcs) debido a la falta de eficacia y/o intolerabilidad

<sup>c</sup> Respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor de TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad

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

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****Otros Resultados Relacionados con la Salud**

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

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

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

**Respuesta Radiográfica**

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

**Espondilitis Anquilosante**

El programa de desarrollo clínico de Xeljanz para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó un ensayo de confirmación controlado con placebo (Estudio AS-I) y un ensayo de determinación de la dosis (Estudio AS-II). Los pacientes presentaban la enfermedad activa definida según el Índice de Actividad de la Enfermedad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) y el puntaje de dolor de espalda (BASDAI, pregunta 2) de 4 o superior pese a estar en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o FARME.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Ensayo de Confirmación (Estudio AS-I)

El Estudio AS-I fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas de tratamiento en 269 pacientes adultos con respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 AINE. Se aleatorizó y se trató a los pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día o un placebo durante 16 semanas de tratamiento ciego, luego de lo cual todos pasaron a un tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día durante otras 32 semanas. El criterio de valoración primario fue la evaluación de la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS20 en la Semana 16.

Aproximadamente el 7% y el 21% de los pacientes utilizaron metotrexato o sulfasalazina concomitante, respectivamente, desde el periodo inicial hasta la Semana 16. Se permitió a los pacientes recibir una dosis estable baja de corticosteroides orales (8,6% recibido) y/o AINE (81,8% recibido) desde el periodo inicial hasta la Semana 48. El veintidós por ciento de los pacientes presentaron una respuesta inadecuada a 1 o 2 bloqueadores del TNF.

Respuesta Clínica

Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día lograron mejorías mayores en las respuestas ASAS20, ASAS40 y ASAS 5/6 en comparación con el placebo en la Semana 16 (Tabla 14). Las respuestas se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

**Tabla 14: Respuestas ASAS20, ASAS40 y ASAS 5/6 en la Semana 16, Estudio AS-I**

|                       | <b>Placebo<br/>(N = 136)</b> | <b>XELJANZ 5 mg Dos<br/>Veces al Día<br/>(N = 133)</b> | <b>Diferencia Respecto del<br/>Placebo<br/>(IC del 95%)</b> |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Respuesta ASAS20*, %  | 29                           | 56                                                     | 27 (16, 38)**                                               |
| Respuesta ASAS40*, %  | 13                           | 41                                                     | 28 (18, 38)**                                               |
| Respuesta ASAS 5/6, % | 7                            | 44                                                     | 36 (27, 46)**                                               |

\* controlado por error de tipo I

\*\* p <0,0001.

Las mejorías en los componentes de la respuesta ASAS y las otras mediciones de la actividad de la enfermedad fueron mayores con Xeljanz 5 mg dos veces al día en comparación con el placebo en la Semana 16, como se muestra en la Tabla 15. Las mejorías se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 15: Componentes de ASAS y Otras Mediciones de Actividad de la Enfermedad en la Semana 16, Estudio AS-I**

|                                                                                                                    | Placebo<br>(N = 136)          |                                                                | XELJANZ 5 mg Dos Veces al<br>Día<br>(N = 133) |                                                                |                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | Periodo<br>Inicial<br>(media) | Semana 16<br>(cambio en la<br>LSM desde el<br>periodo inicial) | Periodo<br>Inicial<br>(media)                 | Semana 16<br>(cambio en la<br>LSM desde el<br>periodo inicial) | Diferencia Respecto del<br>Placebo<br>(IC del 95%) |
| Componentes de<br>ASAS                                                                                             |                               |                                                                |                                               |                                                                |                                                    |
| -Evaluación<br>Global de la<br>Actividad de<br>la Enfermedad<br>por Parte del<br>Paciente<br>(0-10) <sup>a,*</sup> | 7,0                           | -0,9                                                           | 6,9                                           | -2,5                                                           | -1,6 (-2,07; -1,05)**                              |
| -Dolor total de<br>columna (0-<br>10) <sup>a,*</sup>                                                               | 6,9                           | -1,0                                                           | 6,9                                           | -2,6                                                           | -1,6 (-2,10; -1,14)**                              |
| -BASFI<br>(0-10) <sup>b,*</sup>                                                                                    | 5,9                           | -0,8                                                           | 5,8                                           | -2,0                                                           | -1,2 ( -1,66; -0,80)**                             |
| -Inflamación<br>(0-10) <sup>c,*</sup>                                                                              | 6,8                           | -1,0                                                           | 6,6                                           | -2,7                                                           | -1,7 ( -2,18; -1,25)**                             |
| Puntaje BASDAI <sup>d</sup>                                                                                        | 6,5                           | -1,1                                                           | 6,4                                           | -2,6                                                           | -1,4 ( -1,88; -1,00)**                             |
| BASMI <sup>e,*</sup>                                                                                               | 4,4                           | -0,1                                                           | 4,5                                           | -0,6                                                           | -0,5 ( -0,67; -0,37)**                             |
| hsCRP <sup>f,*</sup> (mg/dL)                                                                                       | 1,8                           | -0,1                                                           | 1,6                                           | -1,1                                                           | -1,0 ( -1,20; -0,72)**                             |
| ASDAScrp <sup>g,*</sup>                                                                                            | 3,9                           | -0,4                                                           | 3,8                                           | -1,4                                                           | -1,0 ( -1,16; -0,79)**                             |

\* controlado por error de tipo I

\*\* p <0,0001.

<sup>a</sup> Medido en una escala numérica de evaluación con 0 = no activo o sin dolor, 10 = muy activo o dolor más severo.

<sup>b</sup> Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante medido en una escala numérica de evaluación con 0 = fácil y 10 = imposible.

<sup>c</sup> La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez informadas por el paciente en el BASDAI.

<sup>d</sup> Puntaje total en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Bath para la Espondilitis Anquilosante.

<sup>e</sup> Índice de Metrología de Bath para la Espondilitis Anquilosante.

<sup>f</sup> Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

<sup>g</sup> Puntaje de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante con la proteína C reactiva.

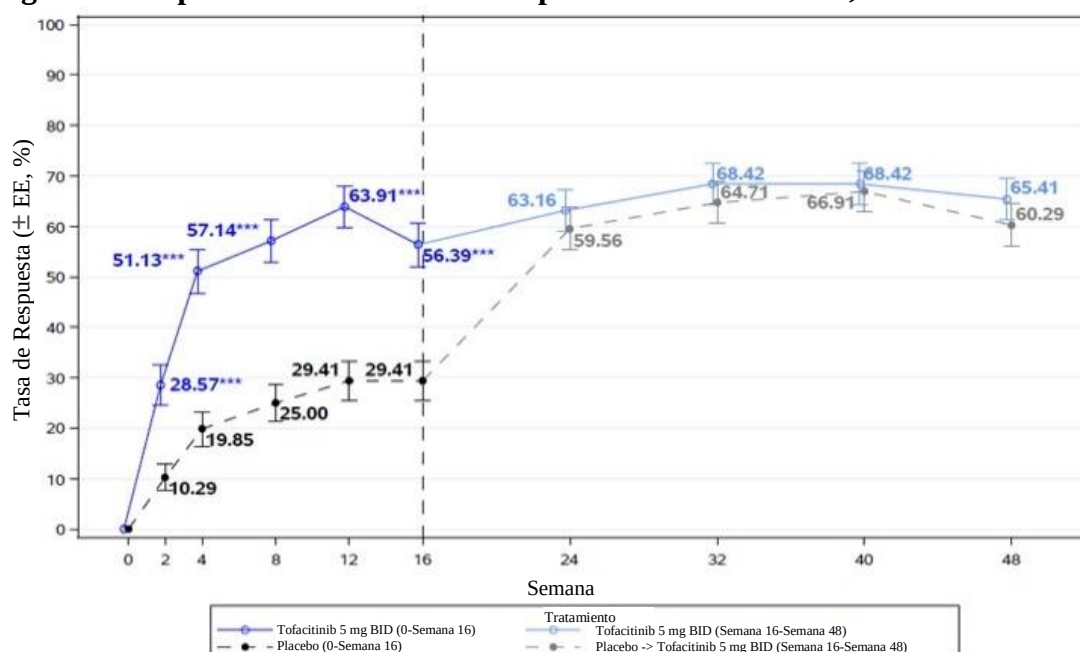
LSM = media de mínimos cuadrados

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

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

**Figura 3: Respuesta ASAS20 en el Tiempo Hasta la Semana 48, Estudio AS-I<sup>a</sup>**



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

<sup>a</sup> N = 136 para el placebo (y placebo cambiado por tofacitinib 5 mg dos veces al día) y N = 133 para tofacitinib 5 mg dos veces al día en cada visita.

EE = error estándar.

Los pacientes con datos faltantes se trataron como sujetos sin respuesta.

## Otros Resultados Relacionados con la Salud

Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías superiores desde el periodo inicial en los puntajes totales de Calidad de Vida Relacionada con la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) (-4,0 frente a -2,0) y de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con un placebo en la Semana 16 ( $p < 0,001$ ). Los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día alcanzaron mejorías coherentemente mayores desde el periodo inicial en la encuesta de salud del Formulario Breve, versión 2 (Sf-36v2), Resumen del Componente Físico (PCS), dominios de Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Función Social en comparación con los pacientes tratados con un placebo en la Semana 16.

Las mejorías del puntaje total de FACIT-F se mantuvieron desde la Semana 16 hasta la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día. Las mejorías en la ASQoL y el PCS del SF-36v2, dominios de Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Función Social se mantuvieron en la Semana 48 en los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Colitis Ulcerosa*

El programa de desarrollo clínico de Fase 3 de Xeljanz para la indicación de colitis ulcerosa incluyó 3 estudios de confirmación (estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-III) y un estudio abierto de extensión, a largo plazo, (estudio UC-IV).

**Estudios de Confirmación**

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Xeljanz para inducir y mantener la remisión, en 3 estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo: 2 estudios idénticos de inducción (8 semanas de duración; estudio UC-I y estudio UC-II) y 1 estudio de mantenimiento (52 semanas de duración; estudio UC-III). Estos estudios fundamentales incluyeron a pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa (puntaje Mayo total de 6 a 12, con un subpuntaje de endoscopia de al menos 2 y un subpuntaje de sangrado rectal de al menos 1) y con fracaso o intolerancia a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticoides, azatioprina, 6-MP o inhibidor de TNF, orales o intravenosos. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el índice de puntaje Mayo (0 a 12), que constó de 4 subpuntos (0 a 3 para cada subpunto): frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Un subpuntaje de endoscopia de 2 se definió como eritema marcado, ausencia de patrón vascular, cualquier friabilidad y erosiones; un puntaje de endoscopia de 3 se definió como el sangrado espontáneo y ulceración. Los pacientes que completaron el estudio UC-I o el estudio UC-II y alcanzaron una respuesta clínica fueron elegibles para la realeatorización en el estudio UC-III.

A los pacientes se les permitió la administración de dosis estables de aminosalicilatos y corticoides orales (equivalente de prednisona, dosis diaria de hasta 25 mg) durante los estudios. Se requirió la reducción de corticoides al ingresar al estudio UC-III. Se administró Xeljanz como monoterapia (es decir, sin la administración concomitante de agentes biológicos e inmunosupresores) para la colitis ulcerosa durante los estudios.

Además de los estudios anteriores, también se evaluó la eficacia de Xeljanz en un estudio abierto de extensión, a largo plazo (estudio UC-IV). Los pacientes que completaron 1 de los estudios de inducción (estudio UC-I o estudio UC-II), pero que no alcanzaron una respuesta clínica, o los pacientes que completaron o se retiraron anticipadamente debido al fracaso del tratamiento en el estudio de mantenimiento (estudio UC-III) fueron elegibles para el estudio UC-IV. Los pacientes del estudio UC-I o del estudio UC-II que no alcanzaron una respuesta clínica después de 8 semanas en el estudio UC-IV debían ser retirados del estudio UC-IV. Se requirió la reducción de corticoides al ingresar al estudio UC-IV.

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

En el estudio UC-I y el estudio UC-II, se aleatorizó a 1139 pacientes (598 y 541 pacientes, respectivamente) para recibir Xeljanz 10 mg dos veces al día o placebo con una relación de asignación de tratamiento de 4:1. En el estudio UC-I y el estudio UC-II, el 51,7%, 73,2% y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

71,9% de los pacientes habían fracasado anteriormente o eran intolerantes a los inhibidores de TNF (51,3% en el estudio UC-I y el 52,1% en el estudio UC-II), a los corticoides (74,9% en el estudio UC-I y 71,3% en el estudio UC-II), y/o a los inmunosupresores (74,1% en el estudio UC-I y 69,5% en el estudio UC-II), respectivamente. En el periodo basal, el 46,1% de los pacientes recibía corticoides orales como tratamiento concomitante para la colitis ulcerosa (45,5% en el estudio UC-I y 46,8% en el estudio UC-II). Las características clínicas basales fueron en general similares entre los pacientes tratados con Xeljanz y los pacientes que recibían placebo.

El criterio primario de valoración del estudio UC-I y del estudio UC-II fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y el principal criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes con mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo total de  $\leq 2$  sin subpuntaje individual de  $>1$ ) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0. La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje de endoscopia de 0 o 1.

Los resultados de eficacia del estudio UC-I y del estudio UC-II basados en los resultados endoscópicos leídos centralizadamente se muestran en la Tabla 16. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, la mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8, en comparación con el placebo, en ambos estudios.

**Tabla 16. Proporción de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración de Eficacia en la Semana 8 (Estudio de Inducción UC-I y Estudio UC-II, Lectura Endoscópica Central)**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

| Criterio de valoración                                                              | Estudio UC-II  |                                |                                         |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|-----------------------------------------|---------|
|                                                                                     | Placebo        | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Diferencia del Tratamiento (IC del 95%) | Valor P |
|                                                                                     | <b>N = 112</b> | <b>N = 429</b>                 |                                         |         |
| Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>                                                | 3,6%           | 16,6%                          | 13,0% (8,1; 17,9)                       | 0,0005  |
| Mejora en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 <sup>b</sup>        | 11,6%          | 28,4%                          | 16,8% (9,5; 24,1)                       | 0,0002  |
| Normalización en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 <sup>c</sup> | 1,8%           | 7,0%                           | 5,2% (1,8; 8,6)                         | 0,0425  |
| Respuesta clínica en la semana 8 <sup>d</sup>                                       | 28,6%          | 55,0%                          | 26,4% (16,8; 36,0)                      | <0,0001 |

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

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

<sup>b</sup> La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

<sup>c</sup> La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo de endoscopia de 0.

<sup>d</sup> La respuesta clínica se definió como una disminución desde el periodo basal en el puntaje Mayo de  $\geq 3$  puntos y el  $\geq 30\%$ , con una disminución correspondiente en el subpuntaje para sangrado rectal de  $\geq 1$  punto o subpuntaje absoluto para sangrado rectal de 0 o 1.

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

Los resultados de los estudios individuales, estudio UC-I y estudio UC-II, fueron similares. Los datos combinados proporcionan una estimación más precisa de la diferencia del tratamiento entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo en la semana 8: 11,6% (IC del 95%, 7,7% - 15,5%) en remisión y 16,3% (IC del 95%, 11,0% - 21,6%) con mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior del inhibidor de TNF, una proporción mayor de pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión y una mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8, en comparación con el placebo. Esta diferencia del tratamiento fue consistente entre los 2 subgrupos (Tabla 17).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 17. Proporción de Pacientes que Cumplen los de Eficacia Primaria y Secundaria principal en la Semana 8 por Subgrupo de Tratamiento con Inhibidor de TNF (Estudio de Inducción UC-I y Estudio UC-II, Lectura Endoscópica Central)**

| <b>Estudio UC-I</b>                                                          |                            |                                                               |                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Criterio de valoración</b>                                                | <b>Placebo<br/>N = 122</b> | <b>Xeljanz<br/>10 mg<br/>dos veces al<br/>día<br/>N = 476</b> | <b>Diferencia del<br/>Tratamiento<br/>(IC del 95%)</b> |
| Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>                                         |                            |                                                               |                                                        |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                    | 1,6%<br>(1/64)             | 11,1%<br>(27/243)                                             | 9,5%<br>(4,6; 14,5)                                    |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                       | 15,5%<br>(9/58)            | 26,2%<br>(61/233)                                             | 10,7%<br>(-0,2; 21,6)                                  |
| Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 <sup>c</sup> |                            |                                                               |                                                        |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                    | 6,3%<br>(4/64)             | 22,6%<br>(55/243)                                             | 16,4%<br>(8,5; 24,3)                                   |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                       | 25,9%<br>(15/58)           | 40,3%<br>(94/233)                                             | 14,5%<br>(1,6; 27,4)                                   |
| <b>Estudio UC-II</b>                                                         |                            |                                                               |                                                        |
| <b>Criterio de valoración</b>                                                | <b>Placebo<br/>N = 112</b> | <b>Xeljanz<br/>10 mg<br/>dos veces al<br/>día<br/>N = 429</b> | <b>Diferencia del<br/>Tratamiento<br/>(IC del 95%)</b> |
| Remisión en la Semana 8 <sup>a</sup>                                         |                            |                                                               |                                                        |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                    | 0,0%<br>(0/60)             | 11,7%<br>(26/222)                                             | 11,7%<br>(7,5; 15,9)                                   |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                       | 7,7%<br>(4/52)             | 21,7%<br>(45/207)                                             | 14,0%<br>(4,9; 23,2)                                   |
| Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 8 <sup>c</sup> |                            |                                                               |                                                        |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                    | 6,7%<br>(4/60)             | 21,6%<br>(48/222)                                             | 15,0%<br>(6,6; 23,3)                                   |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                       | 17,3%<br>(9/52)            | 35,7%<br>(74/207)                                             | 18,4%<br>(6,3; 30,6)                                   |

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

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

<sup>b</sup> Se incluyó a los pacientes no tratados previamente con inhibidor de TNF.

<sup>c</sup> La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

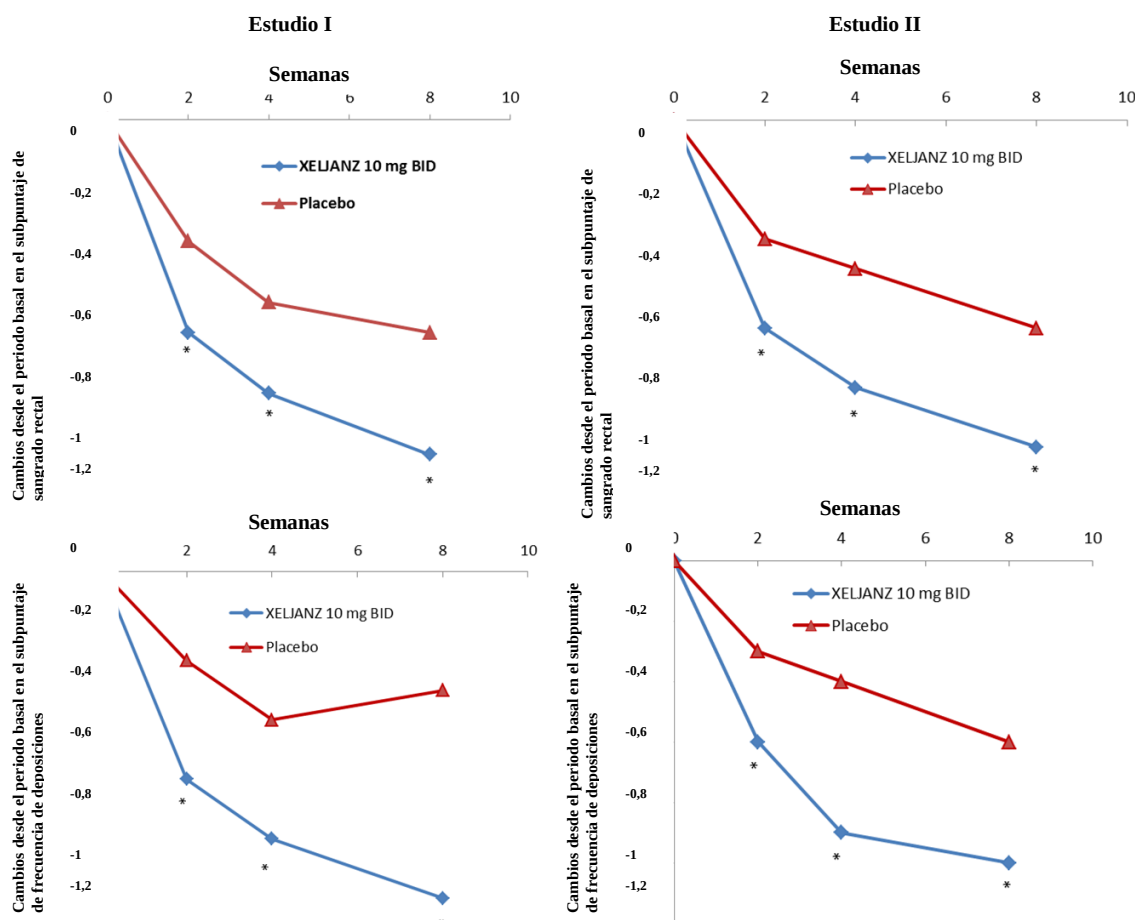
Se evaluaron los cambios desde el periodo basal en los subpuntuajes de sangrado rectal y frecuencia de deposiciones en cada visita del estudio UC-I y del estudio UC-II y se los muestra en la Figura 4. Se observaron mejoras significativas desde el periodo basal tanto en el sangrado rectal como en la frecuencia de deposiciones en los pacientes tratados con Xeljanz, en comparación con el placebo. Las diferencias del tratamiento en el sangrado rectal



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

y en la frecuencia de deposiciones entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo fueron significativas desde la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en cada visita posteriormente.

**Figura 4. Cambio desde el periodo basal en los Subpuntajes de Sangrado Rectal y Frecuencia de deposiciones (Estudio UC-I y Estudio UC-II)**



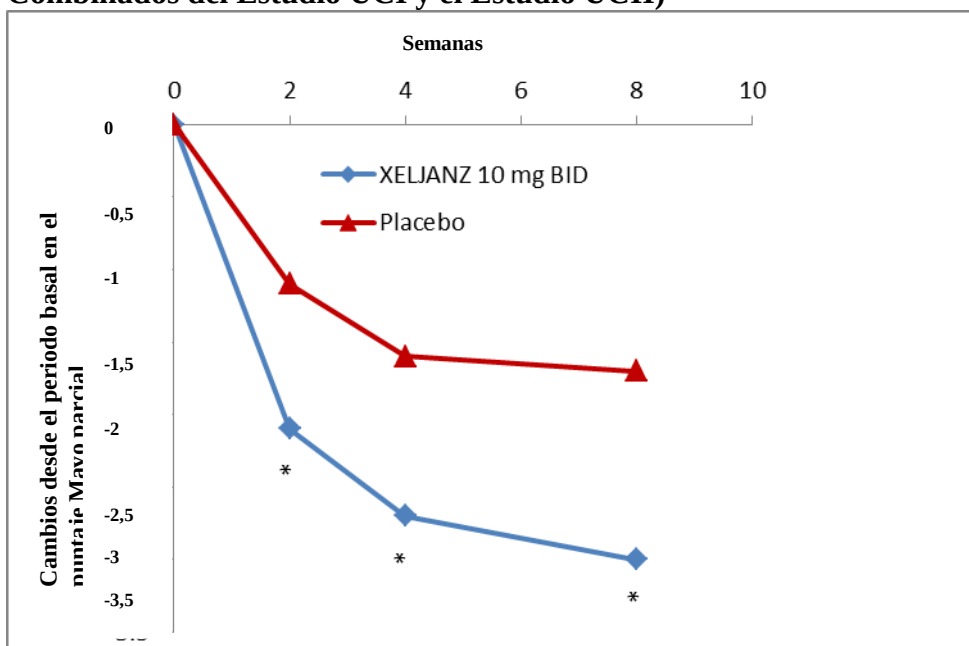
BID = dos veces al día

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

Los cambios desde el periodo basal en el puntaje Mayo parcial de los datos combinados del estudio UC-I y del estudio UC-II se muestran en la Figura 5. Se observaron mejoras significativas desde el periodo inicial en el puntaje Mayo parcial en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día, en comparación con el placebo en cada visita del estudio. Las diferencias del tratamiento en el puntaje Mayo parcial entre Xeljanz 10 mg dos veces al día y el placebo fueron significativas desde la semana 2, similar a lo observado con el sangrado rectal y la frecuencia de deposiciones en los estudios individuales de inducción.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Figura 5. Cambio desde el periodo basal en el Puntaje Mayo Parcial (Datos Combinados del Estudio UCI y el Estudio UCII)**



BID = dos veces al día

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

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

Un total de 593 pacientes que completaron las 8 semanas en 1 de los estudios de inducción y alcanzaron una respuesta clínica ingresaron al estudio UC-III; 179 (30,2%) pacientes se encontraban en remisión en el periodo basal del estudio UC-III. Se volvió a aleatorizar a los pacientes con Xeljanz 5 mg dos veces al día, con Xeljanz 10 mg dos veces al día o con placebo durante 52 semanas, con una relación de asignación al tratamiento de 1:1:1. La reducción de los corticoides era obligatoria para los pacientes que recibían corticoides en el periodo basal.

En el periodo basal del estudio UC-III, 289 (48,7%) pacientes recibían corticoides orales; 265 (44,7%), 445 (75,0%) y 413 (69,6%) pacientes habían fracasado previamente o eran intolerantes al tratamiento con inhibidor de TNF, corticoides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio primario de valoración en el estudio UC-III fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Hubo 2 principales criterios de valoración secundarios: la proporción de pacientes con mejora de la apariencia endoscópica en la semana 52 y la proporción de pacientes con remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal del estudio UC-III.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Los resultados de eficacia del estudio UC-III basados en los resultados endoscópicos leídos centralizadamente se resumen en la Tabla 18. Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día y con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron los siguientes criterios de valoración en la semana 52, en comparación con el placebo: remisión, mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa, normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión en el periodo basal y remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal.

**Tabla 18. Proporción de Pacientes que Cumplieron con los Criterios de Valoración de Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Lectura Endoscópica Central)**

|                                                                                                                                         |                |                               |                                | Diferencia del Tratamiento frente al Placebo (IC del 95%) |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Criterio de valoración                                                                                                                  | Placebo        | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Xeljanz 5 mg dos veces al día                             | Xeljanz 10 mg dos veces al día |
|                                                                                                                                         | <b>N = 198</b> | <b>N = 198</b>                | <b>N = 197</b>                 |                                                           |                                |
| Remisión en la Semana 52 <sup>a</sup>                                                                                                   | 11,1%          | 34,3%                         | 40,6%                          | 23,2%*<br>(15,3; 31,2)                                    | 29,5%*<br>(21,4; 37,6)         |
| Mejora en de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 <sup>b</sup>                                                        | 13,1%          | 37,4%                         | 45,7%                          | 24,2%*<br>(16,0; 32,5)                                    | 32,6%*<br>(24,2; 41,0)         |
| Normalización en la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 <sup>c</sup>                                                    | 4,0%           | 14,6%                         | 16,8%                          | 10,6%**<br>(5,0; 16,2)                                    | 12,7%*<br>(6,8; 18,6)          |
| Mantenimiento de la Respuesta clínica en la semana 52 <sup>d</sup>                                                                      | 20,2%          | 51,5%                         | 61,9%                          | 31,3%*<br>(22,4; 40,2)                                    | 41,7%*<br>(32,9; 50,5)         |
| Remisión en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal <sup>a,f</sup>                                             | 10,2%          | 46,2%                         | 56,4%                          | 36,0%*<br>(21,6; 50,3)                                    | 46,2%*<br>(31,0; 61,4)         |
| Remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal <sup>e,f</sup> | 5,1%           | 35,4%                         | 47,3%                          | 30,3%*<br>(17,4; 43,2)                                    | 42,2%*<br>(27,9; 56,5)         |
| Criterio de valoración                                                                                                                  | Placebo        | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Xeljanz 5 mg dos veces al día                             | Xeljanz 10 mg dos veces al día |
|                                                                                                                                         | <b>N = 101</b> | <b>N = 101</b>                | <b>N = 87</b>                  |                                                           |                                |
| Remisión sin corticoides en la semana 52 entre los pacientes que consumían corticoides en el periodo basal                              | 10,9%          | 27,7%                         | 27,6%                          | 16,8%<br>(6,2; 27,5)                                      | 16,7%<br>(5,5; 27,9)           |

\* p<0,0001.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

- <sup>a</sup> La remisión se definió como la remisión clínica (un puntaje Mayo de  $\leq 2$  sin subpuntaje individual de  $>1$ ) y un subpuntaje de sangrado rectal de 0.
- <sup>b</sup> La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).
- <sup>c</sup> La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como un subpuntaje Mayo de endoscopia de 0.
- <sup>d</sup> El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución del puntaje Mayo del periodo basal del estudio de inducción (UC-I, UC-II) de  $\geq 3$  puntos y el  $\geq 30\%$ , con una disminución correspondiente en el subpuntaje de sangrado rectal de  $\geq 1$  punto o subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían presentar respuesta clínica en el periodo basal del estudio de mantenimiento UC-III.
- <sup>e</sup> La remisión sostenida sin corticoides se definió como encontrarse en remisión y no consumir corticoides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la semana 24 y la de la semana 52.
- <sup>f</sup> N = 59 para placebo, N = 65 para Xeljanz 5 mg dos veces al día, N = 55 para Xeljanz 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso anterior del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o con Xeljanz 10 mg dos veces al día alcanzaron los siguientes criterios de valoración en la semana 52 del estudio UC-III, en comparación con el placebo: remisión, mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa o remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52, entre los pacientes en remisión en el periodo basal (Tabla 19). Esta diferencia del tratamiento con respecto al placebo fue similar entre Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso anterior del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso anterior del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento observada respecto del placebo fue numéricamente mayor para Xeljanz 10 mg dos veces al día que para Xeljanz 5 mg dos veces al día, en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales entre los criterios primarios de valoración y los secundarios principales.

**Tabla 19. Proporción de Pacientes que Cumplen los Criterios de Valoración de Eficacia Primario y Secundario principal en el Estudio de Mantenimiento UC-III por Subgrupo con Tratamiento con Inhibidor de TNF (Lectura Endoscópica Central)**

| Criterio de valoración                                                        | Diferencia del Tratamiento frente al Placebo (IC del 95%) |                               |                                |                               |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                                                               | Placebo                                                   | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día | Xeljanz 5 mg dos veces al día | Xeljanz 10 mg dos veces al día |
|                                                                               | N = 198                                                   | N = 198                       | N = 197                        |                               |                                |
| Remisión en la Semana 52 <sup>a</sup>                                         |                                                           |                               |                                |                               |                                |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                     | 10/89<br>(11,2%)                                          | 20/83<br>(24,1%)              | 34/93<br>(36,6%)               | 12,9%<br>(1,6; 24,2)          | 25,3%<br>(13,5; 37,1)          |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                        | 12/109<br>(11,0%)                                         | 48/115<br>(41,7%)             | 46/104<br>(44,2%)              | 30,7%<br>(20,0; 41,5)         | 33,2%<br>(22,0; 44,4)          |
| Mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 <sup>c</sup> |                                                           |                               |                                |                               |                                |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

|                                                                                                                                       |                   |                   |                   |                          |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                                                                             | 11/89<br>(12,4%)  | 25/83<br>(30,1%)  | 37/93<br>(39,8%)  | 17,8%<br>(5,8; 29,8)     | 27,4%<br>(15,4;<br>39,5) |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                                                                                | 15/109<br>(13,8%) | 49/115<br>(42,6%) | 53/104<br>(51,0%) | 28,8%<br>(17,7;<br>40,0) | 37,2%<br>(25,6;<br>48,8) |
| Remisión sostenida sin corticoides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión en el periodo basal <sup>d</sup> |                   |                   |                   |                          |                          |
| Con fracaso anterior del inhibidor de TNF                                                                                             | 1/21<br>(4,8%)    | 4/18<br>(22,2%)   | 7/18<br>(38,9%)   | 17,5%<br>(-3,8;<br>38,7) | 34,1%<br>(9,8; 58,4)     |
| Sin fracaso anterior del inhibidor de TNF <sup>b</sup>                                                                                | 2/38<br>(5,3%)    | 19/47<br>(40,4%)  | 19/37<br>(51,4%)  | 35,2%<br>(19,4;<br>50,9) | 46,1%<br>(28,5;<br>63,7) |

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

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

<sup>b</sup> Se incluyó a los pacientes no tratados previamente con inhibidor de TNF.

<sup>c</sup> La mejora de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como el subpuntaje Mayo de endoscopia de 0 (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

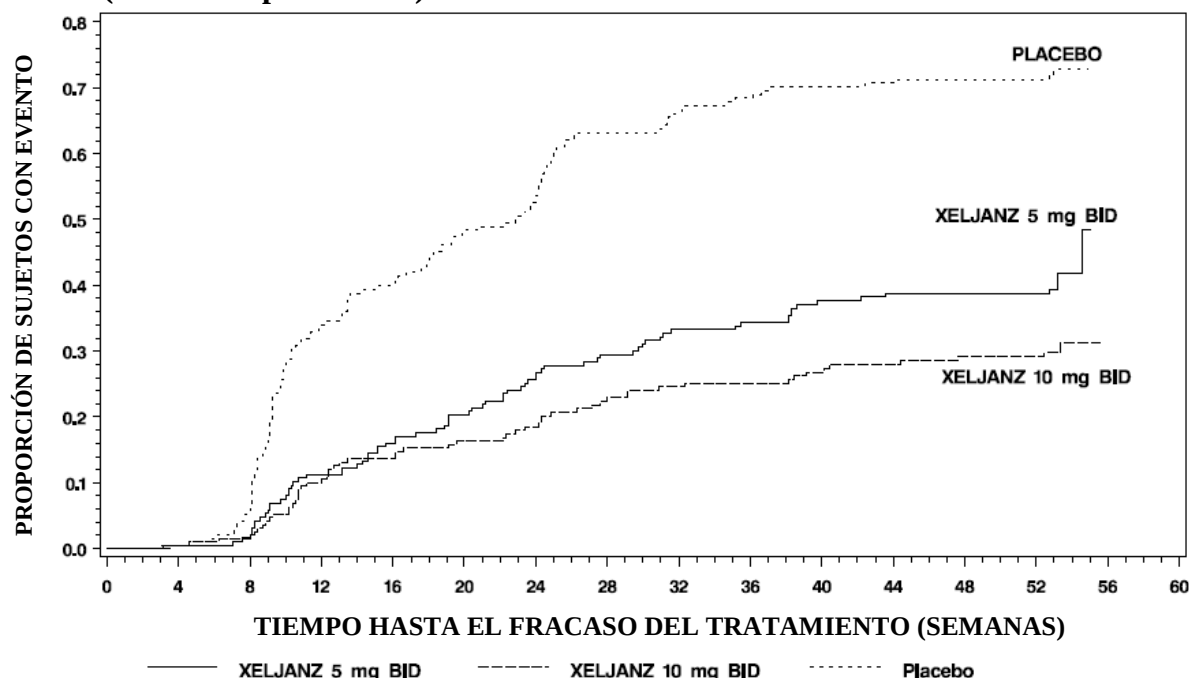
<sup>d</sup> La remisión sostenida sin corticoides se definió como encontrarse en remisión y no consumir corticoides durante al menos 4 semanas antes de la visita de la semana 24 y la de la semana 52.

La proporción de pacientes que cumplió con los criterios de fracaso del tratamiento en el tiempo, en el estudio de mantenimiento UC-III se muestra en la Figura 6. El fracaso del tratamiento se definió como un aumento en el puntaje Mayo de al menos 3 puntos, desde el periodo basal del estudio de mantenimiento, acompañado de un aumento en el subpuntaje de sangrado rectal de al menos 1 punto y un aumento del subpuntaje endoscópico de al menos 1 punto, que arroja un subpuntaje endoscópico absoluto de al menos 2 después de un tratamiento mínimo de 8 semanas en el estudio. Se utilizó el subpuntaje de endoscopia leída de forma central para determinar el fracaso del tratamiento.

La proporción de pacientes en ambos grupos de Xeljanz que había presentado fracaso del tratamiento fue menor, en comparación con el placebo, en cada punto temporal desde la semana 8, el primer punto temporal en el que se evaluó el fracaso del tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Figura 6. Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Curvas Kaplan-Meier)**



BID = dos veces al día

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

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

### Otros Resultados Relacionados con la Salud

Se evaluó el estado de salud general mediante la encuesta de salud del Formulario Breve (SF-36). En los estudios de inducción UC-I y UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mejoras mayores desde el periodo basal, en comparación con placebo en los puntajes del resumen del componente físico (PCS) y en los puntajes de resumen del componente mental (MCS), en los 8 dominios del SF-36. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mayor mantenimiento de la mejora, en comparación con placebo, en los puntajes de PCS y MCS y en los 8 dominios del SF-36, en la semana 24 y en la semana 52.

Se evaluó el estado de salud específico de la enfermedad con el Cuestionario sobre la enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ) en pacientes con colitis ulcerosa. En los estudios de inducción UC-I y UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron mejoras mayores desde el periodo inicial, en comparación con placebo en el total y en los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

al día mostraron mayor mantenimiento de la mejora, en comparación el placebo, en el total y en los puntajes de los 4 dominios del IBDQ en la semana 24 y en la semana 52.

Se evaluaron las utilidades del estado de salud con el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D) en los pacientes con colitis ulcerosa. En el estudio de inducción UC-I, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en el puntaje de utilidad en la semana 8; en el estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día no mostraron una mayor mejora desde el periodo inicial, en comparación con el placebo, en el puntaje de utilidad de la semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en los puntajes de utilidad del estado de salud EQ-5D en la semana 24 y en la semana 52.

Se evaluó el Deterioro de la Actividad y de la Productividad en el Trabajo (WPAI) con el cuestionario WPAI-Colitis Ulcerosa (WPAI-UC) en pacientes con colitis ulcerosa. En el estudio de inducción UC-I, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en los dominios de presentismo, pérdida de la productividad laboral y deterioro de la actividad no laboral, pero no en el dominio de ausentismo en la semana 8; en el estudio de inducción UC-II, los pacientes que recibían Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron una mayor mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en el dominio de deterioro de la actividad no laboral, pero no en los dominios de ausentismo, presentismo o pérdida de la productividad laboral en la semana 8. En el estudio de mantenimiento UC-III, los pacientes que recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día mostraron un mayor mantenimiento de la mejora desde el periodo basal, en comparación con el placebo, en los puntajes de los dominios de presentismo y deterioro de la actividad no laboral, pero no en los dominios de ausentismo o pérdida de la productividad laboral en la semana 52.

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

En el estudio UC-IV, se inscribió a un total de 944 pacientes y se los asignó a los grupos de Xeljanz 5 mg dos veces al día (en el caso de pacientes en remisión en el periodo inicial del estudio UC-IV) o de Xeljanz 10 mg dos veces al día (en el caso de todos los demás pacientes que ingresaban al estudio UC-IV).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Además, a 58 pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-I o en el estudio UC-II y alcanzaron una respuesta clínica se les redujo la dosis a Xeljanz 5 mg dos veces al día en el estudio UC-III y presentaron fracaso del tratamiento, luego se les aumento la dosis a Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-IV. Después de 2 meses con Xeljanz 10 mg dos veces al día en el estudio UC-IV, se logró la remisión y la cicatrización de la mucosa en 20/58 (34,5%) y 24/58 (41,4%) pacientes, respectivamente. En el mes 12 del estudio UC-IV, 25/48 (52,1%) y 29/48 (60,4%) de estos pacientes logró la remisión y la cicatrización de la mucosa, respectivamente. Asimismo, hubo 65 pacientes inscritos durante al menos 1 año antes de la fecha del corte de los datos de 2016/07/08 en el estudio UC-IV después de lograr la remisión hacia el final del estudio UC-III, mientras recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día. En el mes 12 del estudio UC-IV, 48/65 (73,8%) de estos pacientes se mantuvieron en remisión mientras recibían Xeljanz 5 mg dos veces al día.

*Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular*

El programa de desarrollo clínico del tofacitinib para la AIJcp se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, para pacientes de 2 años a <18 años. Se incluyó en el estudio a pacientes con AIJcp (poliartritis con factor reumatoide positivo o negativo, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales), artritis psoriásica (AP) juvenil y artritis relacionada con entesitis (ARE). Se asignaron al azar 142 pacientes con AIJcp, 15 con AP juvenil y 16 con ARE en la fase doble ciego del estudio. Se permitió que los pacientes recibieran MTX, pero no era necesario. El programa de Fase 3 constó de un ensayo de Fase 3 completado (Estudio AIJcp-I [A3921104]) y un ensayo de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) (A3921145) en curso.

Todos los pacientes elegibles en el Estudio AIJcp-I recibieron tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, de manera abierta, durante 18 semanas (fase de preinclusión); los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta ACR30 de AIJ al final de la fase abierta, se aleatorizaron (1:1) a tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral o al placebo en la fase doble ciego y controlada con placebo de 26 semanas. Se interrumpió la participación en el estudio a los pacientes que no alcanzaron una respuesta ACR30 de AIJ al final de la fase de preinclusión abierta o que presentaron un único episodio de exacerbación de la enfermedad en cualquier momento. Un total de 225 pacientes se inscribieron en la fase de preinclusión abierta. De éstos, 173 (76,9%) pacientes fueron elegibles para ser aleatorizados en la fase doble ciego, ya sea a tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día (n = 88), o al placebo (n = 85).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg***Signos y síntomas*

Una proporción significativamente menor de pacientes en el Estudio AIJcp-I tratados con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día presentó exacerbación en la Semana 44, en comparación con los pacientes tratados con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral alcanzó respuestas ACR30, 50 y 70 de AIJ, en comparación con los pacientes tratados con el placebo en la Semana 44 (Tabla 20).

La incidencia de exacerbación de la enfermedad y las tasas de respuesta ACR30, 50 y 70 de AIJ para los pacientes con AP juvenil y ARE fueron coherentes con aquellas de los resultados generales de AIJcp.

La incidencia de exacerbación de la enfermedad y el porcentaje de pacientes con respuesta ACR50 de AIJ en la fase doble ciego del Estudio AIJcp-I se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente. La incidencia de exacerbación de la enfermedad con el paso del tiempo fue significativamente menor para tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo a partir de la Semana 24 y continuando hasta la Semana 44. Las respuestas ACR50 de AIJ con el paso del tiempo fueron significativamente mayores para tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral, en comparación con el placebo a partir de la Semana 24 y continuando hasta la Semana 44.

En el Estudio AIJcp-I, el cambio medio de los mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) respecto del período inicial (Semana 18) en el Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva (JADAS-27 con PCR) fue significativamente menor a partir de la Semana 20 y hasta la Semana 44 (Tabla 20) con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo (Figura 9).

En el Estudio AIJcp-I en la Semana 2 de la fase de preinclusión abierta, la respuesta ACR30 de AIJ fue del 45,11% y el cambio medio (error estándar) respecto del período inicial de preinclusión abierto en el puntaje JADAS-27 con PCR fue de -6,35 (0,40).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 20. Criterios primarios y secundarios de valoración de la eficacia en la Semana 44\* del Estudio AIJcp-I**

| <b>Criterio primario de valoración (error de Tipo I controlado)</b>                   | <b>Grupo de tratamiento</b>                        | <b>Tasa de incidencia</b> | <b>Diferencia (%) con respecto al placebo (IC del 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| Incidencia de exacerbación de la enfermedad                                           | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72)         | 29%                       | -23,7 (-39,4; -8,0)                                        | 0,0031         |
|                                                                                       | Placebo (N = 70)                                   | 53%                       |                                                            |                |
| <b>Criterios secundarios de valoración (error de Tipo I controlado)</b>               | <b>Grupo de tratamiento</b>                        | <b>Tasa de respuesta</b>  | <b>Diferencia (%) con respecto al placebo (IC del 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
| ACR30 de AIJ                                                                          | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72)         | 71%                       | 23,7 (8,0; 39,4)                                           | 0,0031         |
|                                                                                       | Placebo (N = 70)                                   | 47%                       |                                                            |                |
| ACR50 de AIJ                                                                          | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72)         | 67%                       | 19,5 (3,6; 35,5)                                           | 0,0166         |
|                                                                                       | Placebo (N = 70)                                   | 47%                       |                                                            |                |
| ACR70 de AIJ                                                                          | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72)         | 54%                       | 17,0 (0,9; 33,2)                                           | 0,0387         |
|                                                                                       | Placebo (N = 70)                                   | 37%                       |                                                            |                |
| <b>Criterio secundario de valoración (error de Tipo I controlado)</b>                 | <b>Grupo de tratamiento</b>                        | <b>Media de LS (SEM)</b>  | <b>Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)</b>        | <b>Valor p</b> |
| Cambio respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72; n = 49) | -0,09 (0,04)              | -0,12 (-0,22; -0,01)                                       | 0,0292         |
|                                                                                       | Placebo (N = 70; n = 33)                           | 0,03 (0,04)               |                                                            |                |

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

| Criterio de valoración secundario                                              | Grupo de tratamiento                               | Media de LS (SEM) | Diferencia respecto del placebo (IC del 95%) | Valor p |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|---------|
| Cambio respecto del período inicial doble ciego en el Puntaje JADAS-27 con PCR | Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 72; n = 49) | 0,03 (0,91)       | -4,36 (-7,02; -1,71)                         | 0,0027  |
|                                                                                | Placebo (N = 70; n = 32)                           | 4,39 (1,00)       |                                              |         |

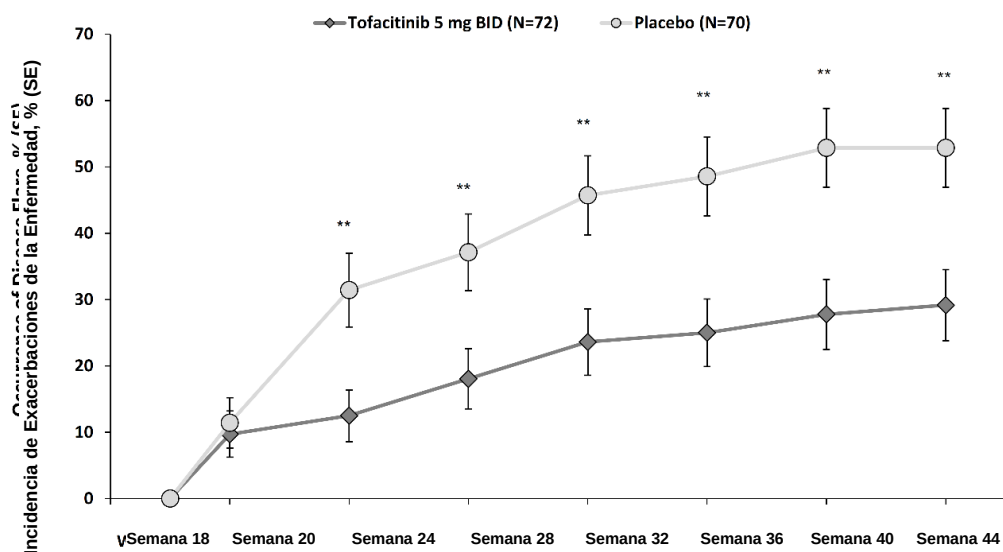
ACR = Colegio Americano de Reumatología; CHAQ = cuestionario de evaluación de salud infantil; IC = intervalo de confianza; PCR = proteína C reactiva; JADAS-27 con PCR = Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva; LS = mínimos cuadrados; n = cantidad de pacientes con observaciones en la visita; N = cantidad total de pacientes; AIJcp = artritis idiopática juvenil de curso poliarticular; SEM = error estándar de la media

\* La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

Los criterios de valoración controlados por error de Tipo I se analizan en este orden: Exacerbación de la Enfermedad, ACR50 de AIJ, ACR30 de AIJ, ACR70 de AIJ, Índice de Discapacidad del CHAQ.

En la Figura 7, se muestra la incidencia de exacerbación de la enfermedad por visita en el Estudio AIJcp-I

**Figura 7. Incidencia de exacerbaciones de la enfermedad por visita en la fase doble ciego en el Estudio AIJcp-I**



BID = dos veces al día, SE = error estándar, N = cantidad total de pacientes.

\*\*p<0,01 que compara tofacitinib 5 mg BID con el placebo

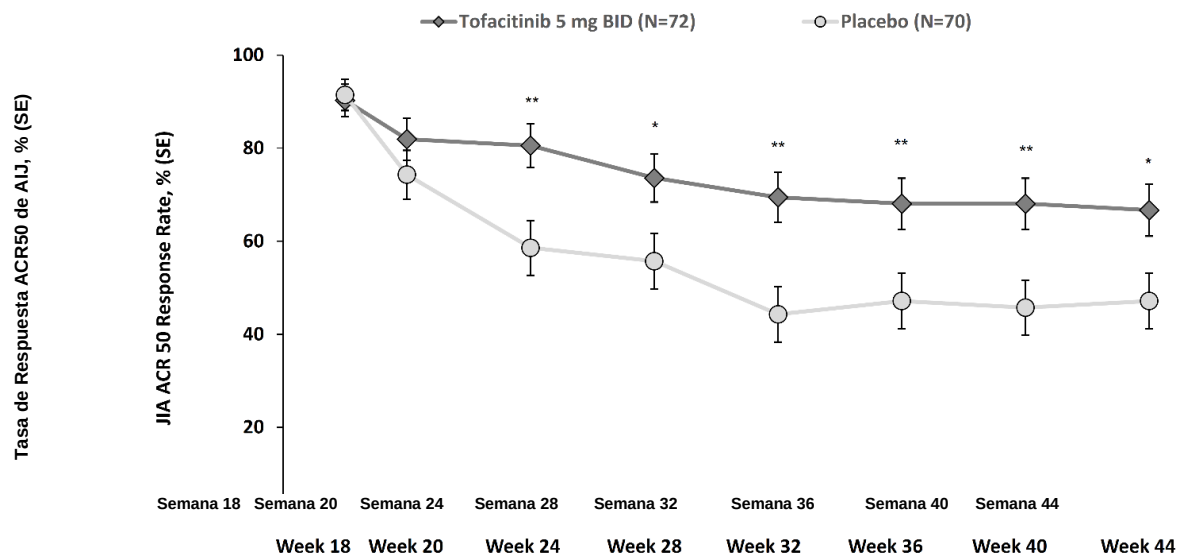
La fase de doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

En la Figura 8, se muestra las tasas de respuesta ACR50 por visita para el Estudio AIJcp-I.

**Figura 8. Respuesta ACR50 por visita en la fase doble ciego en el Estudio AIJcp-I**



ACR = Colegio Americano de Reumatología; BID = dos veces al día; SE = error estándar; N = cantidad total de pacientes; AIJcp = artritis idiopática juvenil de curso poliarticular

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01 que compara tofacitinib 5 mg BID con el placebo

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

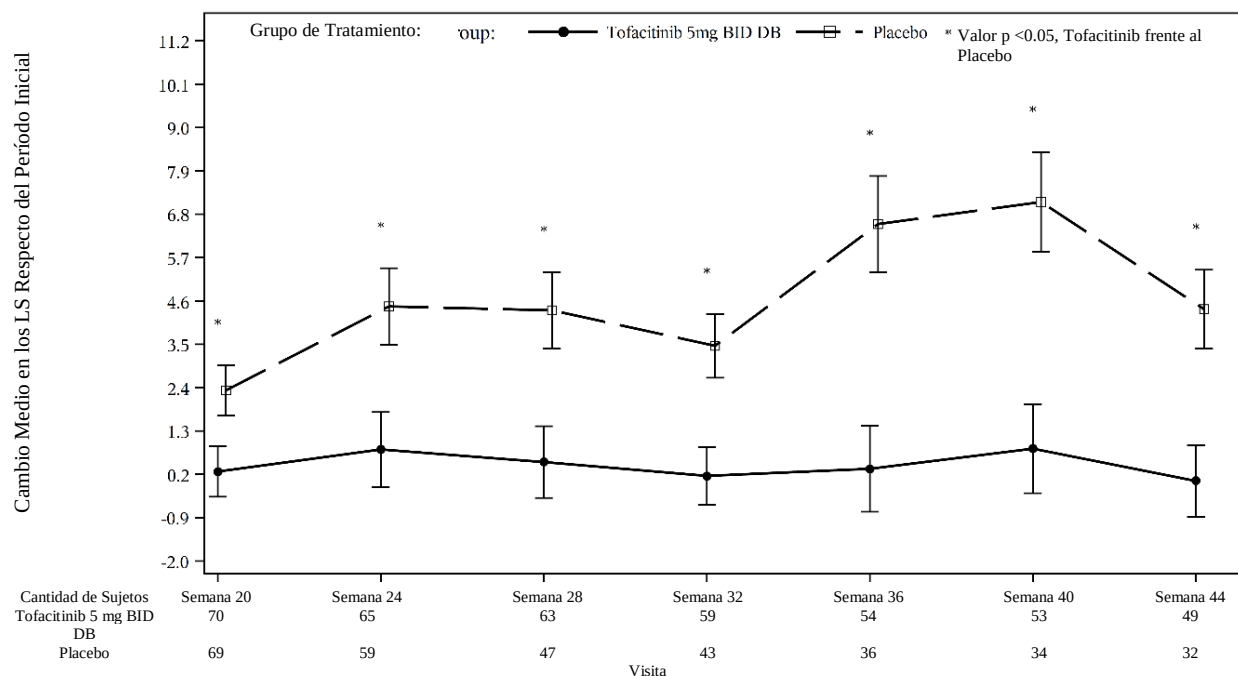
La respuesta se calcula en relación con el período inicial abierto.

En la Figura 9, se muestra el cambio medio de los LS respecto del periodo inicial doble ciego en el JADAS-27 con PCR para el Estudio AIJcp-I.

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

**Figura 9. Cambio Medio de los LS Respecto del Periodo Inicial Doble Ciego en el Puntaje JADAS-27 con PCR (MMRM) en la Fase Doble Ciego en el Estudio AIJcp-I**



Abreviaturas: BID = dos veces al día; PCR = proteína C reactiva; DB = doble ciego; JADAS-27 con PCR = Puntaje de Actividad de la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva; LS = mínimos cuadrados; MMRM = modelo mixto de mediciones repetidas; AIJcp = artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Cantidad de sujetos = cantidad de sujetos con observaciones en la visita.

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

Las barras de error representan el error estándar de la media.

En la fase doble ciego, cada uno de los componentes de la respuesta ACR de AIJ mostraron una mejoría mayor desde el período inicial abierto (Día 1) hasta la Semana 44 en los pacientes tratados con tofacitinib solución oral en dosis de 5 mg dos veces al día o la dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con aquellos que recibieron el placebo en el Estudio AIJcp-I (Tabla 21).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**Tabla 21. Cambio respecto del período inicial de preinclusión abierto en los componentes de la respuesta ACR de AIJ: Semana 24, Semana 36 y Semana 44\* en el Estudio AIJcp-I**

|                                                              | Tofacitinib 5 mg dos veces al día |                   | Placebo |                   | Tofacitinib-Placebo     |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------------|
| Visita del componente ACR de AIJ                             | n                                 | Media de LS (SEM) | n       | Media de LS (SEM) | Diferencia (IC del 95%) |
| Recuento de articulaciones con artritis activa               |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 12,8 (7,25)       | 70      | 11,9 (8,12)       | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -9,99 (0,80)      | 60      | -8,31 (0,82)      | -1,67 (-3,79; 0,45)     |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -10,08 (0,97)     | 37      | -5,79 (1,04)      | -4,28 (-7,09; -1,49)    |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -10,56 (0,62)     | 33      | -8,67 (0,64)      | -1,88 (-3,51; -0,26)    |
| Articulaciones con recuento de rango limitado del movimiento |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 8,8 (7,98)        | 70      | 6,3 (5,14)        | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -5,23 (0,40)      | 60      | -4,45 (0,40)      | -0,78 (-1,74; 0,18)     |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -5,27 (0,41)      | 37      | -4,16 (0,43)      | -1,11 (-2,15; -0,07)    |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -5,20 (0,42)      | 33      | -4,24 (0,45)      | -0,96 (-2,04; 0,12)     |
| Evaluación global por parte del médico <sup>a</sup>          |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 6,2 (1,89)        | 70      | 6,3 (1,83)        | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -4,11 (0,26)      | 60      | -3,54 (0,27)      | -0,57 (-1,21; 0,07)     |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -4,24 (0,28)      | 37      | -3,20 (0,31)      | -1,04 (-1,77; -0,31)    |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -4,49 (0,29)      | 33      | -3,47 (0,33)      | -1,02 (-1,81; -0,23)    |
| Bienestar general del CHAQ <sup>b</sup>                      |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 4,6 (2,54)        | 70      | 4,9 (2,63)        | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -2,72 (0,27)      | 59      | -1,92 (0,28)      | -0,81 (-1,48; -0,14)    |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -2,91 (0,26)      | 37      | -2,51 (0,28)      | -0,40 (-1,04; 0,25)     |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -3,20 (0,26)      | 33      | -2,61 (0,27)      | -0,59 (-1,22; 0,04)     |
| Índice de discapacidad del CHAQ <sup>c</sup>                 |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 0,9 (0,73)        | 70      | 1,0 (0,76)        | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -0,43 (0,06)      | 60      | -0,38 (0,06)      | -0,05 (-0,19; 0,09)     |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -0,47 (0,06)      | 37      | -0,39 (0,07)      | -0,09 (-0,24; 0,06)     |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -0,53 (0,06)      | 33      | -0,43 (0,06)      | -0,10 (-0,23; 0,04)     |
| ESR (mm/h)                                                   |                                   |                   |         |                   |                         |
| Período inicial, media (SE)                                  | 72                                | 26,1 (23,43)      | 70      | 25,3 (25,24)      | --                      |
| Δ Semana 24                                                  | 66                                | -9,85 (1,61)      | 60      | -6,30 (1,66)      | -3,55 (-7,38; 0,28)     |
| Δ Semana 36                                                  | 55                                | -7,71 (1,99)      | 37      | -6,60 (2,22)      | -1,11 (-6,49; 4,28)     |
| Δ Semana 44                                                  | 49                                | -8,81 (1,71)      | 33      | -6,95 (1,88)      | -1,86 (-6,26; 2,54)     |

ACR = Colegio Americano de Reumatología; CHAQ = cuestionario de evaluación de salud infantil; IC = intervalo de confianza; ESR = tasa de sedimentación eritrocítica; AIJ = artritis idiopática juvenil; LS = mínimos cuadrados; n = cantidad de pacientes con observaciones en la visita; AIJcp = AIJ de curso poliarticular; SE = error estándar; SEM = error estándar de la media; Δ = cambio

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

a. Evaluación global por parte del médico: escala de 0 a 10 (en incrementos de 0,5), donde los números más altos indican una mayor actividad general de la enfermedad.

b. Bienestar General del Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil (CHAQ): escala de 0 a 10, donde los números más altos indican un peor bienestar general.

c. Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil (CHAQ): escala de 0 a 3, donde los números más altos indican una mayor discapacidad.

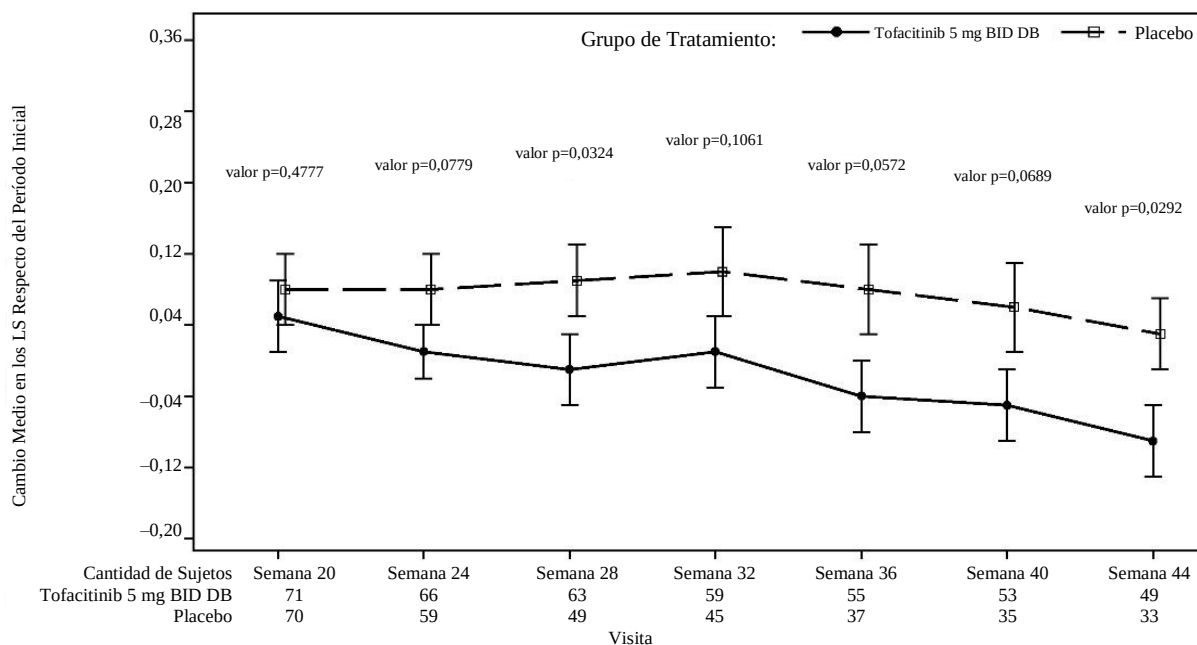
\* La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

#### *Función física y calidad de vida relacionada con la salud*

Los cambios en la función física en el Estudio AIJcp-I se midieron mediante el Índice de Discapacidad del CHAQ. El cambio medio respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ fue significativamente menor en tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo, en la Semana 44 (Tabla 20).

En la Figura 10, se muestra el cambio medio de los LS respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ para el Estudio AIJcp-I.

**Figura 10. Cambio medio de los LS ( $\pm$ SE) respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ (MMRM) en la fase doble ciego en el Estudio AIJcp-I**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Abreviaturas: CHAQ = Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil; PCR = proteína C reactiva; DB = doble ciego; LS = mínimos cuadrados; MMRM = modelo mixto de mediciones repetidas; AIJcp = artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Cantidad de sujetos = cantidad de sujetos con observaciones en la visita.

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

Las barras de error representan el error estándar de la media

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El perfil PK de tofacitinib se caracteriza por absorción rápida (se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 30 minutos a 1 hora), eliminación rápida (semivida de ~ 3 horas) y aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración 2 veces al día.

**Absorción y distribución**

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74% seguida de la administración de Xeljanz. La coadministración de Xeljanz con una comida de alto contenido graso no generó cambios en los valores de ABC, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  se redujo en un 32%. En los estudios clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% de tofacitinib en circulación está unido a proteínas. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de forma pareja entre los eritrocitos y el plasma.

**Metabolismo y eliminación**

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1/3 ni la proteína asociada con la resistencia a múltiples medicamentos (MRP, por sus siglas en inglés) en concentraciones clínicamente significativas.

En la Figura 7 se presentan los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de administración de dosis para poblaciones especiales, y las interacciones farmacológicas.

Las modificaciones requeridas para poblaciones especiales se describen en la sección 4.2 Posología y método de administración.

**Farmacocinética en pacientes con AR**

El análisis PK de la población en pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición sistémica (ABC) de tofacitinib en los extremos del peso corporal (40 kg, 140 kg) fue similar a la de un paciente de 70 kg. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 80 años tuvieron valores de ABC <5% más altos en relación con la edad promedio de 55 años. Se calculó que las mujeres tuvieron valores de ABC 7% más bajos en comparación con los hombres. Los datos disponibles también demostraron que no hay diferencias importantes en los valores de ABC de tofacitinib entre pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, con concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) más altas y concentraciones valle ( $C_{m\acute{i}n}$ ) más bajas en los pacientes más livianos. Sin embargo, no se considera que esta diferencia sea clínicamente relevante. Se calcula que la variabilidad interindividual (coeficiente % de variación) en los valores de ABC de Xeljanz es de aproximadamente el 27%.

**Farmacocinética en Pacientes con Artritis Psoriásica Activa**

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

**Farmacocinética en Pacientes con Espondilitis Anquilosante Activa**

El análisis de PK poblacional en pacientes con espondilitis anquilosante activa indicó que no había diferencias clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib con base en la edad, el peso, el sexo ni la raza. Se calculó que los pacientes de edad avanzada de 64 años presentaban una depuración un 11% menor en comparación con los pacientes con una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

mediana de edad de 40 años. Se calculó que las mujeres presentaban una depuración un 2% mayor en comparación con los hombres y los pacientes asiáticos presentaban una depuración un 10% menor en comparación con aquellos no asiáticos. Se calcula que la variabilidad entre los sujetos (% del coeficiente de variación) en el ABC del tofacitinib es de aproximadamente un 28% en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

**Farmacocinética en pacientes con colitis ulcerosa activa**

El análisis de PK poblacional en pacientes con colitis ulcerosa indicó que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib (ABC), según la edad, el peso, el sexo y la raza. La exposición en las mujeres fue un 15% más alta que en los hombres, y los pacientes asiáticos tuvieron una exposición 7,3% más alta que las no asiáticas. El volumen de distribución aumentó con el peso corporal, lo que resultó en concentraciones máximas más altas ( $C_{\text{máx}}$ ) y más bajas ( $C_{\text{mín}}$ ) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en el ABC de tofacitinib se estima en aproximadamente 23% y 25% en la dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en pacientes con colitis ulcerosa.

**Farmacocinética en Pacientes con AIJcp**

El análisis de farmacocinética poblacional basado en los resultados de tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día y tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, indicó que la depuración y el volumen de distribución del tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJcp. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib (ABC) con base en la edad, la raza, el sexo, el tipo de paciente o la severidad inicial de la enfermedad. Se estimó que la variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en (ABC) era de aproximadamente un 24%.

**Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave tuvieron valores de ABC 37%, 43% y 123% más altos, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (consultar la Sección 4.2). En pacientes con enfermedad renal terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

**Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron valores de ABC 3% y 65% más altos, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. No se estudió a pacientes con insuficiencia hepática grave (consultar la Sección 4.2).

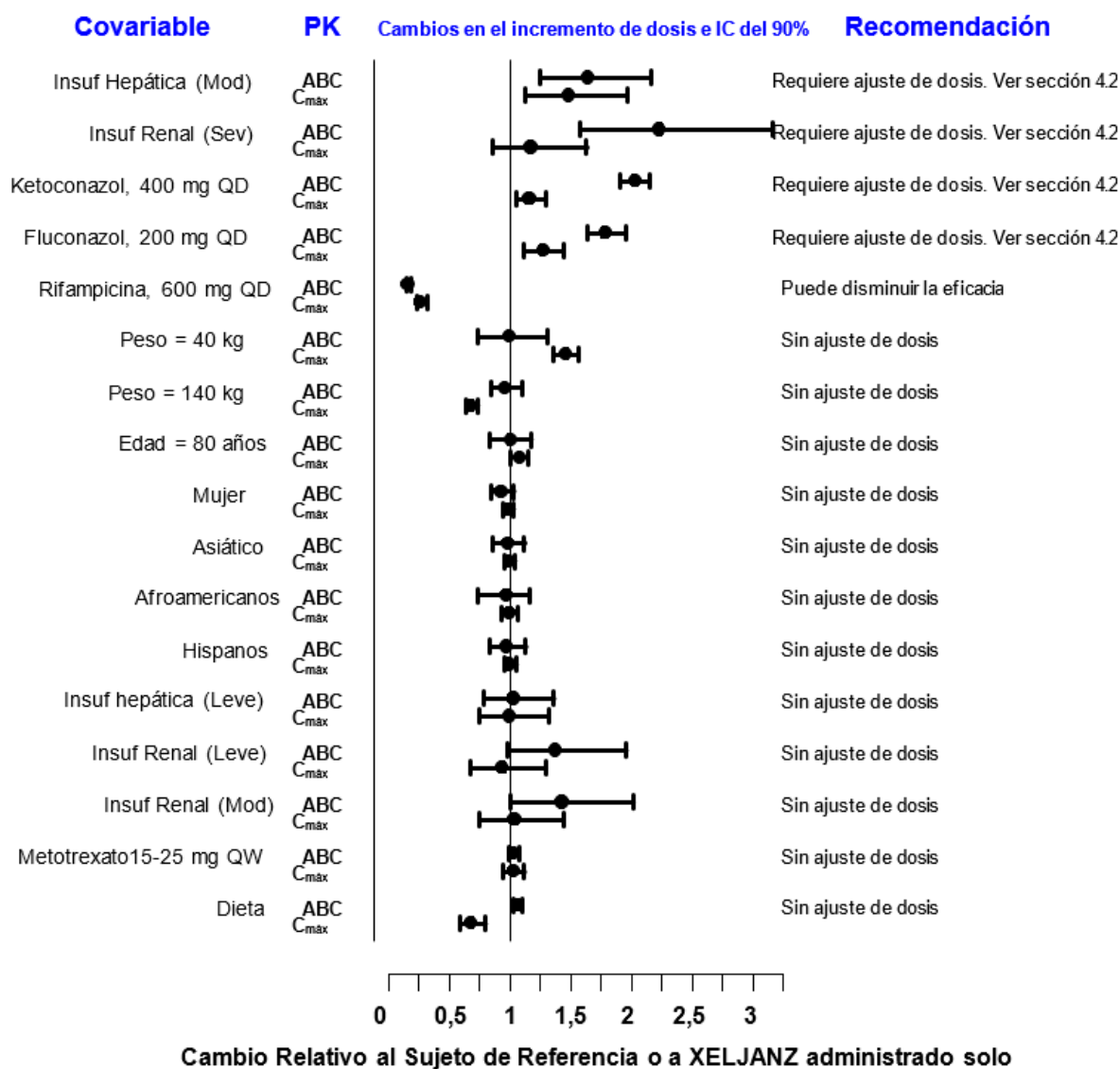
# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

### Población pediátrica

Se ha evaluado la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Xeljanz en pacientes con AIJcp de 2 años a <18 años.

**Figura 11: Recomendación para la administración de la dosis de Xeljanz según datos farmacocinéticos\***



Las comparaciones de peso, edad, género y raza se basan en los datos de pacientes con AR con valores de referencia de 70 kg, 55 años, masculino y raza blanca, respectivamente.

Nota: Los grupos de referencia para los datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función renal o hepática normal, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios de interacción farmacológica y efectos de los alimentos es la administración de tofacitinib solo; mod = moderada; gra = grave; ins = insuficiencia.

\* Ajuste de dosis para poblaciones especiales de describen en sección 4.2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****5.3. Datos de seguridad no clínica**

En estudios no clínicos, se observaron efectos en el sistema inmunitario y hematopoyético, que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios de la inmunosupresión, por ejemplo, infecciones virales y bacterianas y linfoma, con dosis clínicamente relevantes. Otros resultados con dosis muy superiores a las exposiciones en seres humanos incluyeron efectos en el hígado, pulmones y sistema gastrointestinal.

Se observó linfoma en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes que recibieron dosis de tofacitinib de 5 mg/kg 2 veces al día. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para los linfomas fue de 1 mg/kg 2 veces al día. El ABC no ligado con 1 mg/kg 2 veces al día fue de 341 ng•h/mL, que es aproximadamente la mitad del ABC no ligado con 10 mg 2 veces al día y similar al ABC no ligado con 5 mg 2 veces al día, en seres humanos.

Tofacitinib no es mutágeno ni genotóxico sobre la base de los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* para determinar mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinógeno de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenia en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses y en estudios de carcinogenia en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinógeno en los ratones con una dosis alta de hasta 200 mg/kg/día (ABC del fármaco no ligado de ~ 19 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día). Se observaron tumores benignos de células de Leydig en las ratas: los tumores benignos de células de Leydig en las ratas no están asociados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (tumores malignos del tejido adiposo pardo) en las ratas hembra con dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (ABC del fármaco no ligado de ~ 41 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día). Se observaron timomas benignos en las ratas hembra con dosis de solamente 100 mg/kg/día que se redujeron a 75 mg/kg/día (ABC del fármaco no ligado de ~ 94 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día).

Se demostró que tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos, y que tiene efectos en la fertilidad, el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas hembra. Tofacitinib no tuvo efectos en la fertilidad de los machos ni en la concentración o la movilidad del esperma. Se encontró tofacitinib en la leche de ratas lactantes. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, los efectos relacionados con tofacitinib en el sistema inmunológico fueron similares a los de los animales adultos. No hubo efectos relacionados con tofacitinib en el sistema reproductor ni en el desarrollo de los huesos en los machos ni en las hembras.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XELJANZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

**6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

**6.1. Lista de excipientes**

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

**6.2 Incompatibilidades**

N.A.

**6.3 Vida útil**

36 meses.

**6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento**

Almacenar a no más de 30 °C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster rotulado de PVC respaldo de papel de aluminio / papel de aluminio o frasco rotulado de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante, sello de inducción y cierres resistentes a niños.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión ~~35~~41.0**

**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348