FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tofacitinib Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Tofacitinib Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tofacitinib Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 62,91 mg de lactosa.

Tofacitinib Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 125,81 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Tofacitinib Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, redondos, de aproximadamente 8,7 mm de diámetro y 3,5 mm de grosor.

Tofacitinib Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color azul, redondos, de aproximadamente 10,7 mm de diámetro y 4,6 mm de grosor, con una ranura, marcado en un lado con “1/0”.

El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1). Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Artritis psoriásica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

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

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil (APs) en pacientes de 2 años de edad o mayores, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME.

Tofacitinib puede administrarse en combinación con metotrexato (MTX) o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Este medicamento se comercializa únicamente en forma de comprimidos recubiertos con película. Los pacientes que necesiten otras formas farmacéuticas deben utilizar otros productos de tofacitinib disponibles en el mercado.

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

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

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

Consulte la Tabla 1 para obtener información sobre el cambio entre tofacitinib comprimidos recubiertos con película y tofacitinib comprimidos de liberación prolongada.

Tabla 1: Cambio entre tofacitinib comprimidos recubiertos con película y tofacitinib comprimidos de liberación prolongada

Cambio entre tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película y tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada[a]	El tratamiento con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día y tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día se puede intercambiar el día siguiente a la última dosis de cualquiera de los dos tipos de comprimidos.

[a] Ver sección 5.2 para comparar la farmacocinética de las formulaciones de liberación prolongada y recubiertas con película.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, MACE y neoplasias malignas (ver sección 4.4), se puede considerar tofacitinib 10 mg por vía oral dos veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a tofacitinib 5 mg dos veces al día y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF).

Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible. Se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

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

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

AIJ de curso poliarticular y APs juvenil (niños entre 2 y 18 años)

Tofacitinib se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX.

La dosis recomendada de tofacitinib, en forma de solución oral, en pacientes a partir de los 2 años de edad se basa en la siguiente clasificación según el peso:

Tabla 2: Dosis de tofacitinib para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juvenil desde los dos años de edad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Peso corporal (kg)	Pauta de dosificación
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml de solución oral) dos veces al día
20 - < 40	4 mg (4 ml de solución oral) dos veces al día
≥ 40	5 mg (5 ml de solución oral o 5 mg comprimidos recubiertos con película) dos veces al día

Los pacientes de ≥ 40 kg tratados con tofacitinib 5 ml de solución oral dos veces al día pueden cambiar a tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día. Los pacientes de < 40 kg no pueden cambiar la solución oral de tofacitinib.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento en adultos y en pacientes pediátricos

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 3, 4 y 5, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm^3.

Tabla 3: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm^3)	**Recomendación**
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes adultos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1 000 células/mm^3. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1 200 células/mm^3.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 4: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm^3)	**Recomendación**
RAN superior a 1 000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1 000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1 000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes adultos con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl.

Tabla 5: Valor de hemoglobina bajo

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

Interacciones

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

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

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

Interrupción del tratamiento en la EA

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los datos disponibles sugieren que se observa una mejoría clínica en la EA dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tofacitinib. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestren mejoría clínica dentro de este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Ver sección 4.4 sobre el Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores.

Insuficiencia hepática

Tabla 6: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tabla 7: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con AIJ poliarticular y APs juvenil. No se dispone de datos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: -de 65 años de edad y mayores; -con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes fumadores por largo tiempo, actualmente o en el pasado); -con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio, neoplasias malignas y mortalidad por cualquier causa con tofacitinib en pacientes de 65 años de edad y mayores, solo se debe utilizar tofacitinib en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver más detalles a continuación en las secciones 4.4 y 5.1).

Combinación con otros tratamientos

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib (ver Tabla 8 en la sección 4.8). En un estudio *posautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional,* se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver las secciones 4.8 y 5.1).

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

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

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)” y “Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos”), tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

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

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

Trombosis venosa retiniana

Se ha notificado trombosis venosa retiniana (TVR) en pacientes tratados con tofacitinib (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica urgente en caso de que experimenten síntomas indicativos de TVR.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman tofacitinib (ver sección 4.8). Existe

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8). Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:
- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8). En pacientes de 65 años de edad y mayores, tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados (ver sección 5.1).

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

Tuberculosis

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

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

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

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

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en pacientes que toman tofacitinib (ver sección 4.8).

En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1 000 células/mm^3 (ver sección 4.2).
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Se ha notificado al menos un caso confirmado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con AR que recibieron tofacitinib en la fase posterior a la comercialización. La LMP puede resultar mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos con síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran..

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman tofacitinib.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.8 y 5.1). En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes fumadores por largo tiempo, actualmente o en el pasado, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 5.1).

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo

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

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, especialmente cáncer de piel no melanoma (CPNM), cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.8 y 5.1).

También se han observado CPNM, cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

Se observaron otras neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización, incluidos, entre otros, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes fumadores por largo tiempo, actualmente o en el pasado, y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas distintas de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 5.1). Se recomienda el análisis periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 8 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en estudios clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Perforaciones gastrointestinales

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

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con tofacitinib.

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

Enzimas hepáticas

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

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

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

Neutrófilos
El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2 000 células/mm^3) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes adultos con un RAN inferior a 1 000 células/mm^3 y en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1 200 células/mm^3. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina
El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes adultos con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl y en pacientes pediátricos con un valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

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

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

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

Vacunas

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

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

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

Contenido de excipientes

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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

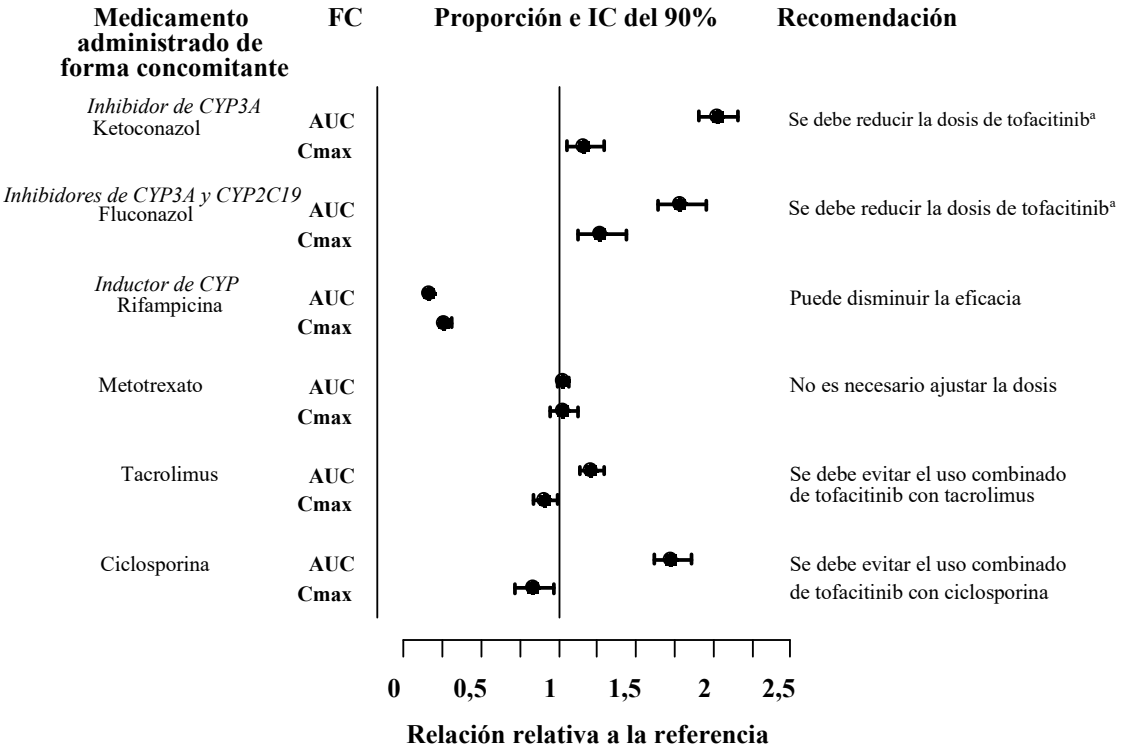
Debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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



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

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

Influencia potencial de tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

De acuerdo a los datos publicados, tofacitinib se excreta en la leche materna. Se desconocen los efectos de tofacitinib en los lactantes según los datos procedentes de publicaciones y de la poscomercialización, y estos se limitan a un pequeño número de casos sin acontecimientos adversos con una relación causal. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoide
Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía (1,7 %), herpes zóster (0,6 %), infección del tracto urinario (0,4 %), celulitis (0,4 %), diverticulitis (0,3 %) y apendicitis (0,2 %). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento durante los primeros 3 meses en los estudios clínicos controlados fueron herpes zóster (0,19 %) y neumonía (0,15 %).

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs, EA y CU, y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10**	**Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100**	**Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1 000**	**Muy raras < 1/10 000**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Bacteriemia Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Fascitis necrosante Encefalitis Bacteriemia estafilocócica Infección por *Mycobacterium avium complex* Infección micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de pulmón Cáncer de piel no melanoma	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Anemia	Leucopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Gamma-glutamil-transferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Acné	Eritema Prurito			
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinfosfo-quinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

**Tromboembolismo venoso incluye EP, TVP, trombosis venosa retiniana y trombosis de senos venosos cerebrales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N = 4 362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF (ver sección 5.1). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (Hazard Ratio, HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 2,93 (0,79; 10,83) y 8,26 (2,49; 27,43) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver sección 5.1). En los pacientes tratados con tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría (97 %) tenía factores de riesgo de TEV.

Espondilitis anquilosante

En los estudios clínicos controlados aleatorizados en fase 2 y fase 3 combinados, no hubo acontecimientos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) a quienes se les administró tofacitinib durante un máximo de 48 semanas.

Colitis ulcerosa (CU)

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

Infecciones generales

Artritis reumatoide

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4 867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1 750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3 117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

Colitis ulcerosa
En los estudios aleatorizados de inducción en fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1 % (198 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con el 15,2 % (43 pacientes) en el grupo placebo. En el estudio aleatorizado de mantenimiento en fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9 % (71 pacientes) en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 39,8 % (78 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2 % (48 pacientes) en el grupo placebo.

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

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

<u>*Infecciones graves*</u>

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

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

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

En un estudio *posautorización de seguridad*, a gran escala (N = 4 362), aleatorizado, en pacientes con AR *que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional*, se observó un aumento dependiente de la dosis de infecciones graves con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver sección 4.4).

Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de infecciones graves para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

2,44 (2,02; 2,92) *pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente*. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR) para infecciones graves fue de 1,17 (0,92; 1,50) y 1,48 (1,17; 1,87) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante
En los estudios clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) dando lugar a un índice de 0,43 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año.

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

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada
De los 4 271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

En un estudio *posautorización de seguridad*, a gran escala (N = 4 362), aleatorizado, en pacientes con AR *que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional*, se observó un aumento de infecciones graves en pacientes de 65 años de edad y mayores para tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF y tofacitinib 5 mg dos veces al día (ver sección 4.4). Las tasas de incidencia (IC del 95 %) para infecciones graves en pacientes ≥ 65 años fueron 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) y 3,73 (2,81; 4,85) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

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

Infecciones graves en un estudio de seguridad observacional posautorización
Los datos de un estudio de seguridad observacional posautorización que evaluó tofacitinib en pacientes con AR procedentes de un registro (US Corrona) mostraron una tasa de incidencia numéricamente más alta de infecciones graves con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día que con el comprimido recubierto con película de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas brutas de incidencia (IC del 95 %) (es decir, sin ajustar por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses después del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año en los grupos de comprimidos de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y comprimidos recubiertos con película de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgo (*Hazard Ratio*) no ajustado fue 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 11 mg de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg recubierta con película dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con acontecimientos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y un tiempo de seguimiento limitado.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1 000 células/mm^3 o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un estudio de seguridad posautorización a gran escala aleatorizado (N = 4362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los acontecimientos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de herpes zóster para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) y 1,18 (0,90; 1,52) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Pruebas analíticas

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm^3 se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

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

Neutrófilos
En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1 000 células/mm^3 en el 0,08 % de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm^3 en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

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

Plaquetas
Los pacientes en los estudios clínicos controlados en fase 3 (AR, APs, EA y CU) debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100 000 células/mm^3 para ser elegibles para la inclusión; por tanto, no hay información disponible de pacientes con un recuento de plaquetas < 100 000 células/mm^3 antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65 %, 0,41 % y 0 % de los pacientes que recibieron placebo y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

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

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

En un estudio de seguridad posautorización aleatorizado a gran escala (N = 4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron aumentos de la ALT superiores o iguales a 3 x LSN en el 6,01 %, 6,54 % y 3,77 % de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST superiores o iguales a 3 x LSN en el 3,21 %, 4,57 % y 2,38 % de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

En un estudio de seguridad posautorización aleatorizado a gran escala (N = 4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio del estudio hasta los 24 meses se resumen a continuación:

- Los valores medios de colesterol LDL aumentaron en un 13,80 %, 17,04 % y 5,50 % en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidor del TNF, respectivamente, en el mes 12. En el mes 24, el aumento fue del 12,71 %, 18,14 % y 3,64 %, respectivamente.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron un 11,71 %, 13,63 % y 2,82 % en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidor del TNF, respectivamente, en el mes 12. En el mes 24, el aumento fue del 11,58 %, 13,54 % y 1,42 %, respectivamente.

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

Infarto de miocardio

Artritis reumatoide
En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado a gran escala (N = 4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95 %) de infarto de miocardio no mortal para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) y 0,16 (0,07; 0,31) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificaron pocos infartos de miocardio mortales con tasas similares en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.4 y 5.1). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

Neoplasias malignas excepto CPNM

Artritis reumatoide
En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado a gran escala (N = 4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95 %) de cáncer de pulmón para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) y 0,13 (0,05; 0,26) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente (ver las secciones 4.4 y 5.1). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

Las tasas de incidencia (IC del 95 %) del linfoma para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) y 0,02 (0,00; 0,10) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juvenil
Las reacciones adversas en los pacientes con AIJ en el programa de desarrollo clínico fueron consistentes

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

en tipo y en frecuencia con las observadas en pacientes adultos con AR, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con AIJ. MTX fue el FARME sintético convencional utilizado en combinación con mayor frecuencia (en el Día 1, 156 de 157 pacientes con FARME sintético convencional tomaron MTX). No hay datos suficientes sobre el perfil de seguridad de tofacitinib utilizado en combinación con otros FARME sintéticos convencionales.

Infecciones
En la parte doble ciego del ensayo pivotal de fase 3 (estudio JIA-I), la infección fue la reacción adversa notificada con más frecuencia (44,3 %). Las infecciones fueron generalmente de leve a moderada en cuanto a gravedad.

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

En la población de seguridad integrada, 3 pacientes tuvieron eventos no graves de *herpes zóster* (HZ) dentro del periodo de notificación, lo que representa una tasa de incidencia de 0,82 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. Un (1) paciente adicional tuvo un evento de HZ grave fuera del periodo de notificación.

Eventos hepáticos

Los pacientes del estudio pivotal de AIJ tenían que tener unos niveles de AST y ALT inferiores a 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) para ser elegibles para el reclutamiento. En la población de seguridad integrada, hubo 2 pacientes con aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 2 visitas consecutivas. Ninguno de los eventos cumplió con los criterios de la Ley de Hy. Ambos pacientes estaban en tratamiento con MTX y ambos eventos se resolvieron después de la interrupción de MTX y la suspensión permanente de tofacitinib.

Pruebas analíticas

Los cambios en las pruebas analíticas en pacientes con AIJ en el programa de desarrollo clínico fueron consistentes con los observados en pacientes adultos con AR. Los pacientes del estudio pivotal de AIJ debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100 000 células/mm^3 para ser elegibles para el reclutamiento, por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con AIJ con un recuento de plaquetas < 100 000 células/mm^3 antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), código ATC: L04AF01.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide
La eficacia y seguridad de tofacitinib comprimidos recubiertos con película se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 9 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 9: Estudios clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio I (ORAL Solo)	Estudio II (ORAL Sync)	Estudio III (ORAL Standard)	Estudio IV (ORAL Scan)	Estudio V (ORAL Step)	Estudio VI (ORAL Start)	Estudio VII (ORAL Strategy)
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve[a]	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratamiento de base	Ninguno[b]	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno[b]	3 grupos paralelos: • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (ADA)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía	Tofacitinib con y sin MTX en comparación con ADA con MTX
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1 146
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables co-primarias de eficacia[c]	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG) < 2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)< 2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con < 20 % de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA	NA

[a.] ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

[b.] Se permitieron antipalúdicos.

[c.] Las variables co-primarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) < 2,6 (remisión).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Respuesta clínica

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

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

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

Tabla 10: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	**Tiempo**	**Placebo**	**Tofacitinib dos veces al día + MTX**		**Adalimumab 40 mg c2s + MTX**
		N = 105	**5 mg N = 198**	**10 mg N = 197**	**N = 199**
ACR20	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17

ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	**Tiempo**	**Placebo + MTX N = 156**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 316**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 309**
ACR20	Mes 3	27	55***	66***
	Mes 6	25	50***	62***
	Mes 12	NA	47	55
	Mes 24	NA	40	50
ACR50	Mes 3	8	28***	36***
	Mes 6	8	32***	44***
	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	28	40
ACR70	Mes 3	3	10**	17***
	Mes 6	1	14***	22***
	Mes 12	NA	18	27
	Mes 24	NA	17	26

ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF				
Variable	**Tiempo**	**Placebo + MTX N = 132**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N = 133**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 134**
ACR20	Mes 3	24	41*	48***
	Mes 6	NA	51	54
ACR50	Mes 3	8	26***	28***
	Mes 6	NA	37	30
ACR70	Mes 3	2	14***	10*
	Mes 6	NA	16	16

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

*p < 0,05

**p < 0,001

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

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

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

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

Los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La Tabla 11 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG]< 2,6) en ORAL Step, ORAL Sync y ORAL Standard.

Tabla 11: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión < 2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 12: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

	ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX **N = 139** **Media (DE)[a]**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX** **N = 277** **Media (DE)[a]**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX** **Diferencia media respecto a placebo[b] (IC)**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX** **N = 290** **Media (DE)[a]**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX** **Diferencia media respecto a placebo[b] (IC)**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mTSS[c] Valor inicial Mes 6 Mes 12	33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	- -0,3 (-0,7; 0,0) -0,6 (-1,3; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	- -0,4 (-0,8; 0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N = 168 Media (DE)[a]	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE)[a]**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX[b] (IC)**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE)[a]**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX[b] (IC)**
mTSS[c] Valor inicial Mes 6 Mes 12	16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	- -0,7 (-1,0; -0,3) -0,9 (-1,4; -0,4)	19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	- -0,8 (-1,2; -0,4) -1,3 (-1,8; -0,8)

[a] DE = Desviación estándar
[b] La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95 % = intervalo de confianza del 95 %)
[c] Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales
[d] La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95 % CI = intervalo de confianza del 95 %)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con tofacitinib, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ORAL Scan, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.

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

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

Mantenimiento de la respuesta clínica

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

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 5 años también se ha observado en los datos de un estudio de seguridad posautorización aleatorizado en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, así como en estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo y completados de hasta 8 años de duración.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) fue un estudio *posautorización de seguridad* a gran escala (N = 4 362), controlado con tratamiento activo y aleatorizado, de pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo cardiovascular definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación coronaria (bypass arterial coronario), infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada a la artritis reumatoide, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares). La mayoría (más del 90 %) de los pacientes que tomaban tofacitinib y que eran fumadores actuales o lo fueron en el pasado, habían fumado durante más de 10 años y tenían una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente. Los pacientes debían recibir una dosis estable de metotrexato al inicio del estudio; durante el estudio se permitió un ajuste de la dosis.

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF fue etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias fueron neoplasias malignas, excluyendo el CPNM y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de las variables estaban enmascaradas. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1 500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día. Para los pacientes del grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día, los datos recogidos antes y después del cambio de dosis se analizaron en el grupo de tratamiento aleatorizado original.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Los resultados de MACE adjudicados, neoplasias malignas adjudicadas excluyendo el CPNM y otros acontecimientos seleccionados se proporcionan a continuación.

MACE (incluido infarto de miocardio) y tromboembolismo venoso (TEV)

Se observó un aumento del infarto de miocardio no mortal en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis de acontecimientos de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 14: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de MACE, infarto de miocardio y tromboembolismo venoso

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día[a]**	**Ambas dosis de tofacitinib[b]**	**Inhibidor del TNF (iTNF)**
MACE[c]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM mortal[c]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM no mortal[c]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
TEV[d]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
EP[d]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5;53 (1,70; 18,02)	
TVP[d]				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.
[b] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.
[c] Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o en los 60 días siguientes a su interrupción.
[d] Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a su interrupción.
Abreviaturas: MACE = acontecimientos cardiovasculares adversos mayores, IM = infarto de miocardio, TEV = tromboembolismo venoso, EP = embolismo pulmonar, TVP = trombosis venosa profunda, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, Inf = infinito

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de IM (mortales y no mortales) utilizando un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥ 65 años, varones, tabaquismo, actual o anterior, antecedentes de diabetes y antecedentes de enfermedad coronaria (que incluye infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable o procedimientos de arteria coronaria) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Neoplasias malignas

En pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF, se observó un aumento de las neoplasias malignas, excluido el CPNM, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y un aumento de CPNM.

Tabla 15: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de neoplasias malignas[a]

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día[b]**	**Ambas dosis de tofacitinib[c]**	**Inhibidor del TNF (iTNF)**
Neoplasias malignas excepto CPNM				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Cáncer de pulmón				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Linfoma				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
CPNM				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Para neoplasias malignas excluido CPNM, cáncer de pulmón y linfoma, según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento hasta el final del estudio. Para CPNM, según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

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

[c] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

Abreviaturas: CPNM = cáncer de piel no melanoma, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas, excluido el CPNM, mediante un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥ 65 años y tabaquismo actual o anterior (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Mortalidad

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

Tabla 16: Tasa de incidencia y cociente de riesgo de mortalidad[a]

	Tofacitinib 5 mg	**Tofacitinib 10 mg**	**Ambas dosis de**	**Inhibidor del**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	dos veces al día	dos veces al día[b]	tofacitinib[c]	TNF (iTNF)
Mortalidad (cualquier causa)				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Infecciones mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Acontecimientos CV mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Neoplasias malignas mortales				
IR (IC del 95 %) por 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (IC del 95 %) frente a iTNF	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Según los acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a la interrupción del tratamiento.
[b] El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.
[c] Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.
Abreviaturas: TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año, CV = cardiovascular, Inf = infinito

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

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

El estudio PsA-II (OPAL BEYOND) evaluó a 394 pacientes que habían suspendido el tratamiento con un inhibidor de TNF debido a falta de eficacia o intolerancia; el 36,0 % había tenido una respuesta inadecuada previa a > 1 FARME biológico. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 FARMEsc de forma

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

concomitante; el 71,6 % de los pacientes recibió MTX de forma concomitante, el 15,7 % de los pacientes recibió sulfasalazina de forma concomitante y el 8,6 % de los pacientes recibió leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la APs fue de 7,5 años. Al inicio del estudio, el 80,7 % y el 49,2 % de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente. Los pacientes aleatorizados a tofacitinib recibieron 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 6 meses. Los pacientes incluidos en el grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día hasta el mes 6.

Signos y síntomas
El tratamiento con tofacitinib produjo mejoras significativas en algunos signos y síntomas de la APs, según lo evaluado por los criterios de respuesta ACR20 en comparación con placebo en el mes 3. Los resultados de eficacia para las variables relevantes evaluadas se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17: Proporción (%) de pacientes con APs que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

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

[*] p nominal ≤ 0,05; ** p nominal < 0,001; *** p nominal < 0,0001 para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.
Abreviaturas: ASC = área de superficie corporal; ΔLEI = cambio respecto a los valores iniciales del índice entesítico de Leeds; ΔDSS = cambio respecto a los valores iniciales de la puntuación de la gravedad de la dactilitis; ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70 %, de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology*; FARMEsc = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; N = número de pacientes aleatorizados y tratados; NA = no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no están disponibles más allá del mes 3 debido a que a los pacientes del grupo placebo se les adelantó a tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral; PASI = índice de gravedad y área de la psoriasis; PASI75 = mejora ≥ 75 % en el PASI.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

[a] Respuesta inadecuada a al menos 1 FARMEsc debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[b] Respuesta inadecuada a al menos 1 iTNF debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[c] OPAL BEYOND tuvo una duración de 6 meses.
[d] Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente preespecificado.
[e] Alcanzó la significación estadística dentro de las respuestas ACR (ACR50 y ACR70) a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente preespecificado.
[f] Para pacientes con una puntuación al inicio del tratamiento > 0.
[g] Para pacientes con un ASC al inicio del tratamiento ≥ 3 % y PASI > 0.

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

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

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

Función física y calidad de vida relacionada con la salud
La mejora en el funcionamiento físico se midió usando el HAQ-DI. Los pacientes que habían recibido tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría ($p \leq 0,05$) desde el inicio del estudio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (ver Tabla 18).

Tabla 18: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de APs OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

* p nominal ≤ 0,05; *** p nominal < 0,0001 para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.
Abreviaturas: FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad; N = número total de pacientes en el análisis estadístico; SC q2w = vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral.
[a] Respuesta inadecuada a al menos 1 FARME sintético convencional (FARMEsc) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[b] Respuesta inadecuada a al menos 1 inhibidor del TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.
[c] Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor p ≤ 0,05 por el análisis descendente preespecificado.

La tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como una disminución desde el inicio del estudio ≥ 0,35) en el mes 3 en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND fue del 53 % y el 50 %, respectivamente, en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, del 31 % y el 28 %, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo, y del 53 % en pacientes que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (OPAL BROADEN solamente).

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

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

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

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

Respuesta clínica

Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día alcanzaron mayores mejorías en las respuestas ASAS20 y ASAS40 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 19). Las respuestas se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 19: Respuestas ASAS20 y ASAS40 en la semana 16, estudio AS-I

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

* Controlado por error de tipo I.
** $p < 0,0001$.

La eficacia de tofacitinib se demostró en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con FARMEb y con respuesta inadecuada (RI) a TNF/pacientes que habían recibido FARMEb (sin RI) (Tabla 20).

Tabla 20: Respuestas ASAS20 y ASAS40 (%) en la semana 16, Estudio AS-I

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

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

Las mejorías en los componentes de la respuesta ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad fueron mayores en tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo en la semana 16, como se muestra en la Tabla 21. Las mejorías se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Tabla 21: Componentes de ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en la semana 16, Estudio AS-I

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)		
	Inicio del estudio (media)	**Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)**	**Inicio del estudio (media)**	**Semana 16 (cambio de la LSM desde el inicio del estudio)**	**Diferencia respecto a placebo (IC del 95 %)**
Puntuación BASDAI[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI[e,]*	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
PCRus[f,]* (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAS-CRP[g,]*	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* Controlado por error de tipo I.
** $p < 0,0001$.
[a] Medido en una escala de valoración numérica de 0 = no activo o sin dolor, a 10 = dolor muy activo o el más intenso.
[b] Índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante (BASFI, por sus siglas en inglés) medido en una escala de valoración numérica de 0 = fácil a 10 = imposible.
[c] La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez de la columna notificadas por el paciente en BASDAI.
[d] Puntuación total del índice de Bath de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés).
[e] Índice de Bath de movilidad de la columna en espondilitis anquilosante (BASMI, por sus siglas en inglés).
[f] Proteína C reactiva ultrasensible.
[g] Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante con proteína C reactiva (ASDAS-CRP, por sus siglas en inglés).
LSM = media de los mínimos cuadrados.

Otros resultados relacionados con la salud

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

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

La Tabla 22 proporciona información adicional sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 22: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día Tofacitinib 10 mg dos veces al día placebo (1:1:1)**
Número de pacientes incluidos	598	541	593
Duración del estudio	8 semanas	8 semanas	52 semanas
Variable primaria	Remisión	Remisión	Remisión
Variables secundarias claves	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa Remisión sostenida sin corticosteroides en pacientes en remisión al inicio del estudio
Fracaso previo con iTNF	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Fracaso previo con corticosteroides	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Fracaso previo con inmunosupresores	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Uso de corticosteroides al inicio del estudio	45,5 %	46,8 %	50,3 %

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

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

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, la cicatrización de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8 en comparación con el placebo en ambos estudios, como se muestra en la Tabla 23.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 23: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 8 (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2)

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

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

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

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

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

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

d. La respuesta clínica se definió como una disminución de la puntuación en el índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con un inhibidor del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la cicatrización de la mucosa en la semana 8 en comparación con placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue consistente en los dos grupos (Tabla 24).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 24: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables primaria y secundarias clave en la semana 8 clasificados según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (estudio OCTAVE Induction 1 y estudio OCTAVE Induction 2, lectura endoscópica centralizada)

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

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

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

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

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

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

Mantenimiento (OCTAVE Sustain)

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

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día lograron las siguientes variables en la semana 52 en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, y remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, como se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 52 (OCTAVE Sustain)

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

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; † $p < 0,05$ para tofacitinib frente a placebo.
N = número de pacientes en el conjunto de los análisis.

a. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.
b. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).
c. La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0.
d. El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución respecto al estudio de inducción (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) de la puntuación del índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica al inicio del estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain.
e. La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.
f. N = 59 para placebo, N = 65 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 55 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.
g. N = 101 para placebo, N = 101 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N = 87 para tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 de OCTAVE Sustain en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa o remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio (Tabla 26). Esta diferencia del tratamiento respecto al placebo fue similar entre tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

fracaso previo del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento observada respecto al placebo fue numéricamente mayor para tofacitinib 10 mg dos veces al día que para tofacitinib 5 mg dos veces al día en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en todas las variables primaria y secundarias clave.

Tabla 26: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables de eficacia primaria y secundarias clave en la semana 52 según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (OCTAVE Sustain, lectura endoscópica centralizada)

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

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

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

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

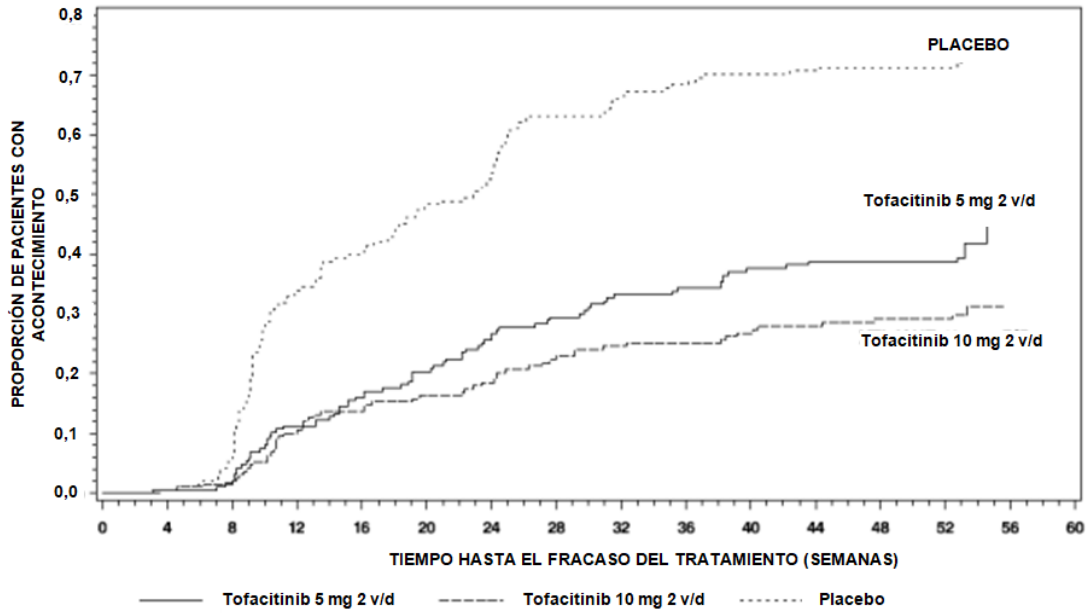
c. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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



p < 0,0001 para tofacitinib 5 mg dos veces al día frente a placebo.
p < 0,0001 para tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a placebo.
2 v/d = dos veces al día.
El fracaso del tratamiento se definió como un aumento en la puntuación del índice de Mayo ≥ 3 puntos respecto a los valores iniciales del estudio de mantenimiento, junto a un aumento en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto y un aumento de la subpuntuación endoscópica ≥ 1 punto, dando lugar a una subpuntuación absoluta endoscópica ≥ 2 después de un tratamiento mínimo de 8 semanas durante el estudio.

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

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

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

Estudio de extensión abierto (OCTAVE Open)
Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 u OCTAVE Induction 2) después de 8 semanas tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día pudieron ingresar

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

en un estudio de extensión abierto (OCTAVE Open). Después de 8 semanas adicionales tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en el estudio OCTAVE Open, el 53 % (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14 % (42/293) de los pacientes alcanzó la remisión.

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

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

Población pediátrica

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

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juvenil

El programa de fase 3 de tofacitinib para AIJ consistió en un ensayo de fase 3 finalizado (estudio JIA-I [A3921104]) y un ensayo de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) en curso (A3921145). En estos estudios se incluyeron los siguientes subgrupos de AIJ: pacientes con poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales (conocido como conjunto AIJp) y los dos subgrupos separados de pacientes con APs juvenil y artritis relacionada con entesitis (ARE). Sin embargo, la población de eficacia de AIJcp solo incluye los subgrupos con poliartritis FR+, poliartritis FR- u oligoartritis extendida; se han observado resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales. Los pacientes con APs juvenil se incluyen como subgrupo de eficacia separado. Los pacientes con ARE no se incluyen en el análisis de eficacia.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Signos y síntomas
Un porcentaje significativamente menor de pacientes con AIJcp del Estudio JIA-I tratados con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día o el equivalente, en función del peso, de la solución oral de tofacitinib dos veces al día, empeoró en la semana 44 en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes con AIJcp tratados con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película o tofacitinib solución oral logró respuestas ACR30, 50 y 70 en AIJ en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 44 (Tabla 27).

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

La aparición de brotes y los resultados de ACR 30/50/70 fueron favorables para tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo para pacientes con AIJp que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día con el uso en combinación de MTX en el día 1 [n = 101 (76%)] y aquellos que recibieron tofacitinib en monoterapia [n = 32 (24%)]. Además, la aparición de brotes y los resultados de ACR 30/50/70 en AIJ también fueron favorables para tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo para aquellos pacientes con AIJp que habían sido tratados previamente con FARME biológicos [n = 39 (29%)] y para aquellos que no habían recibido FARME biológicos previamente [n = 94 (71%)].

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

Tabla 27: Variables primarias y secundarias de eficacia en pacientes con AIJp en la semana 44* del estudio JIA-I (todos los valores p<0,05)

Variable primaria (controlada por error de tipo I)	**Grupo de tratamiento**	**Tasa de aparición**	**Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)**
Aparición de brotes	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	**Grupo de tratamiento**	**Tasa de respuesta**	**Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)**
AIJ ACR30	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Media de LS (SEM)	Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego en el índice de discapacidad CHAQ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = cuestionario de evaluación de la salud infantil (*Childhood Health Assessment Questionnaire*); IC = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; n = número de pacientes con observaciones en la visita; N = número total de pacientes; AIJ = artritis idiopática juvenil; SEM = error estándar de la media
* La fase doble ciego de 26 semanas de duración abarca desde la semana 18 hasta la semana 44 y tras el día de la aleatorización. Las variables de eficacia controladas por error de tipo I se analizan en el siguiente orden: Aparición del brote, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, Índice de discapacidad CHAQ.

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

Función física y calidad de vida relacionada con la salud
Los cambios en la función física en el estudio JIA-I se midieron mediante el índice de discapacidad CHAQ. En la semana 44, el cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego del índice de discapacidad CHAQ en pacientes con AIJcp fue significativamente menor en el grupo de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día o la dosis equivalente en función del peso de tofacitinib solución oral dos veces al día en comparación con placebo (Tabla 27). El cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego de los resultados del índice de discapacidad CHAQ fue favorable para tofacitinib 5 mg dos veces al día en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis RF-, oligoartritis extendida y AIJ APs juvenil, y fue consistente con los del estudio de la población en general.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70 % por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65 % de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35 % restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8 % de la radioactividad total.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Farmacocinética en pacientes

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Interacciones

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Comparación de la FC (Farmacocinética) de las formulaciones de comprimidos de liberación prolongada y comprimidos recubiertos con película

Se ha demostrado la equivalencia FC (AUC y $C_{máx}$) de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día.

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib en el desarrollo óseo ni en machos ni hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se observaron hallazgos relacionados con tofacitinib en estudios con animales jóvenes que indiquen una mayor sensibilidad de las poblaciones pediátricas en comparación con los adultos. En el estudio de fertilidad en ratas jóvenes, no hubo evidencia de toxicidad para el desarrollo, no hubo efectos sobre la maduración sexual y no se observó evidencia de toxicidad reproductiva (apareamiento y fertilidad) después de la madurez sexual. En estudios de ratas juveniles de 1 mes y monos juveniles de 39 semanas, se observaron efectos relacionados con tofacitinib sobre parámetros inmunológicos y hematológicos consistentes con la inhibición de JAK1/3 y JAK2. Estos efectos fueron reversibles y consistentes con los observados también en animales adultos con exposiciones similares.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Lactosa
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Hipromelosa (E 464)
Dióxido de titanio (E 171)
Lactosa monohidrato
Macrogol 4000
Triacetina
Laca de aluminio con carmín de índigo (E 132) (dosis de 10 mg únicamente)
Laca de aluminio con azul brillante FCF (E 133) (dosis de 10 mg únicamente)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres de OPA/Al/PVC-Al en tamaños de envase de 14, 56, 112 o 182 comprimidos recubiertos con película, en cajas de cartón.

Los comprimidos se presentan en blísteres de OPA/Al/PVC-Al perforados de dosis unitaria, en tamaños de envase de 14 x 1, 56 x 1, 112 x 1 o 182 x 1 comprimidos recubiertos con película, en cajas de cartón.

Los comprimidos se presentan en blísteres de tipo calendario de OPA/Al/PVC-Al en tamaños de envase de 14, 56, 112 o 182 comprimidos recubiertos con película, en cajas de cartón.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los comprimidos se presentan en blísteres de tipo calendario de OPA/Al/PVC-Al perforados de dosis unitaria en tamaños de envase de 14 x 1, 56 x 1, 112 x 1 o 182 x 1 comprimidos recubiertos con película, en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tofacitinib Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.682
Tofacitinib Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.683

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS