Terfanib
Tofacitinib 5 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de JAK quinasa.
Código ATC: L04AA29

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

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

Colitis Ulcerosa
TERFANIB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Colitis Ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En estudios enzimáticos, Tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, Tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras 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.

Propiedades farmacodinámicas
En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con Tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural killer*) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas alrededor de las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con aumentos en el recuento de linfocitos B dosis dependiente. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.
Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con Tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al basal. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con Tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas, o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*** 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 inicio de Tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas
En un estudio clínico controlado en pacientes con AR que comenzaron con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día o placebo, el número que respondió a la vacuna antigripal fue similar en ambos grupos: Tofacitinib (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacarídica, el número de pacientes que respondieron fue: 32% con Tofacitinib y MTX; 62% con Tofacitinib en monoterapia; 62% con MTX en monoterapia y 77% con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos; sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio independiente con las vacunas antigripal y antineumocócica polisacarídica en pacientes que recibieron Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a largo plazo.
Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento previo con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con Tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de ≥50 años. Un paciente sin antecedentes de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la misma al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal 16 días después de la vacunación. El tratamiento con Tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar antiviral. Este paciente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna.

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

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

Estudios	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4	Estudio 5	Estudio 6	Estudio 7
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve[a]	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratamiento de base	Ninguno[b]	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno[b]	3 grupos paralelos: • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (ADA)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía	Tofacitinib con y sin MTX en comparación con ADA con MTX
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1146
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables co-primarias de eficacia[c]	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)< 2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)< 2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)< 2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50
Momento del cambio obligatorio de placebo a Tofacitinib 5 o 10 mg 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 coprimarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) <2,6 (remisión).
mTS S= puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70) = mejora del ≥20% (≥70%) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable, ADA = adalimumab, MTX = metotrexato.

Respuesta clínica
Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR
En la **Tabla 2** se indican los porcentajes de los pacientes tratados con Tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios 1-7. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en los meses 3 y 6, frente a los que recibieron placebo (o frente a los tratados con MTX en el Estudio 6).
En el transcurso del Estudio 7, las respuestas con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX fueron similares en comparación con adalimumab 40 mg + MTX y ambas fueron superiores que con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día.
El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide (FR), edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (desde la semana 2 en los estudios 1, 2 y 5) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas, evaluación global del médico y del paciente, resultados del índice de incapacidad, evaluación del dolor y PCR, en comparación con los que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

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

Estudio 1: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	**Tiempo**	**Placebo n=122**	**Tofacitinib 5 mg 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

Estudio 2: 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

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

Estudio 4: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	**Tiempo**	**Placebo + MTX n=156**	**Tofacitinib 5 mg 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

Estudio 5: 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

Estudio 6: 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***

Estudio 7: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	**Tiempo**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día n=384**	**Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX n=376**	**Adalimumab + MTX n=386**
ACR20	Mes 3	62,50	70,48#	69,17
	Mes 6	62,84	73,14#	70,98
	Mes 12	61,72	70,21#	67,62
ACR50	Mes 3	31,51	40,96#	37,31
	Mes 6	38,28	46,01#	43,78
	Mes 12	39,31	47,61#	45,85
ACR70	Mes 3	13,54	19,41#	14,51
	Mes 6	18,23	25,00#	20,73
	Mes 12	21,09	28,99#	25,91

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX en Estudio 6), #p<0,05 – Tofacitinib 5 mg + MTX *versus* Tofacitinib 5 mg en Estudio 7 (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)
c2s = cada 2 semanas, n = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable, MTX = metotrexato.

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

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

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

*p<0,05, ***p<0,0001 *versus* placebo, SC = subcutáneo, c2vs = cada 2 semanas, vn = número de pacientes analizados, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = Velocidad de sedimentación globular.

Respuesta radiográfica
En el Estudio 4 y 6, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.
En el Estudio 4, la administración de 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día más tratamiento de base con MTX, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg 2 veces al día, Tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.
En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS ≤0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de Tofacitinib (más MTX) 2 veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX).
Como se muestra en la **Tabla 4**, en el Estudio 6 la administración de Tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.
En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los tratados con 5 o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX.

Tabla 4: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

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

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

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud
El tratamiento con Tofacitinib, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg 2 veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (Estudios 1, 2, 3 y 5) y en el mes 6 (Estudios 2 y 3). Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg o 10 mg 2 veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en los Estudios 1 y 2. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los Estudios 2, 3 y 5 se muestran en la **Tabla 5**.

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

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
n=96	**n=185**	**n=183**	**n=188**
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
Estudio 5: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
n=118	**n=117**	**n=125**	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	**Tofacitinib 5 mg 2 veces al día + FARME(s)**	**Tofacitinib 10 mg 2 veces al día + FARME(s)**	
Estudio 2: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
n=147	**n=292**	**n=292**	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

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

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en los Estudios 1, 4 y 5. En el estudio 4, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.
La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 o 10 mg 2 veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En los estudios 3 y 4, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con Tofacitinib.
La mejora del sueño se evaluó utilizando las escalas de los índices de problemas del sueño I y II del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study* (MOS-Sleep) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 o 10 mg 2 veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en los Estudios 2, 3 y 4. En los estudios 3 y 4, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.

Mantenimiento de la respuesta clínica
El mantenimiento de la respuesta se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en estudios de duración de hasta 2 años. Los cambios en las medias del HAQ-DI y del DAS28-4(VSG) se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento con Tofacitinib hasta el final de los estudios.
La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con Tofacitinib durante un período de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completo.

Datos de seguridad controlados a largo plazo
El estudio 8 fue un estudio posautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, de gran tamaño (n = 4362) en pacientes de ≥50 años con AR y al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de bypass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, p. ej., nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares). Se requirió que los pacientes se encontrasen con una dosis estable de MTX al ingresar al estudio; durante el mismo se permitió ajuste de dosis.
Los pacientes se aleatorizaron a Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada 2 semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de valoración primarias fueron neoplasia maligna (excluyendo cáncer de piel no melanoma [CPNM]) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración se enmascararon. Se trató de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requirió al menos 1500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el grupo de tratamiento de Tofacitinib 10 mg 2 veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg 2 veces al día. Para los pacientes en la rama Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, se analizaron los datos recolectados antes y después del cambio de dosis en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado.
El estudio no cumplió con el criterio de no inferioridad para la comparación primaria de las dosis combinadas de Tofacitinib con el inhibidor del TNF ya que el límite superior del IC 95% para el cociente de riesgo (HR) excedió el criterio de no inferioridad preespecificado de 1,8 para MACE adjudicado y neoplasias malignas (excluyendo CPNM) adjudicadas.
Los resultados finales se proporcionan a continuación para MACE, infarto de miocardio, neoplasias que excluyen CPNM, cáncer de pulmón y linfoma para cada grupo de tratamiento aleatorizado. Se proporcionan resultados del análisis interino de seguridad (2019) para TEV, infecciones graves y mortalidad.

Acontecimiento cardiovascular adverso mayor (incluyendo infarto de miocardio)
Se observó un incremento de infarto de miocardio no fatal en pacientes tratados con Tofacitinib, comparado con inhibidores del TNF.

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

		Tofacitinib 10 mg 2 veces/día [a]	Todo Tofacitinib [b]	Inhibidor TNF
Eventos adversos cardiovasculares mayores[c]				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes-año	0,91 (0,67 - 1,21)	1,05 (0,78 - 1,38)	0,98 (0,79 - 1,19)	0,73 (0,52 - 1,01)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	1,24 (0,81- 1,91)	1,43 (0,94- 2,18)	1,33 (0,91- 1,94)	
Infarto de miocardio fatal[c]				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes - año	0,00 (0,00 - 0,07)	0,06 (0,01 - 0,18)	0,03 (0,01 - 0,09)	0,06 (0,01 - 0,17)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	0,00 (0,00 - Inf)	1,03 (0,21 - 5,11)	0,50 (0,10 - 2,49)	
Infarto de miocardio no Fatal [c]				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes - año	0,37 (0,22 - 0,57)	0,33 (0,19 - 0,53)	0,35 (0,24 - 0,48)	0,16 (0,07 - 0,31)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	2,32 (1,02 - 5,30)	2,08 (0,89 - 4,86)	2,20 (1,02 - 4,75)	

[a] El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día como resultado de la modificación del estudio.
[b] Combinación de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 veces al día
[c] Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 60 días luego de discontinuar el tratamiento.

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

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

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

	Tofacitinib 5 mg 2 veces /día	Tofacitinib 10 mg 2 veces/día [b]	Todo Tofacitinib [c]	Inhibidor TNF
Neoplasias malignas excluyendo CPNM				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes - año	1,13 (0,87 - 1,45)	1,13 (0,86 - 1,45)	1,13 (0,94 – 1,35)	0,77 (0,55- 1,04)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	1,47 (1,00 - 2,18)	1,48 (1,00 – 2,19)	1,48 (1,04 - 2,09)	
Cáncer de pulmón				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes-año	0,23 (0,12 – 0,40)	0,32 (0,18 – 0,51)	0,28 (0,19 – 0,39)	0,13 (0,05 – 0,26)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	1,84 (0,74 – 4,62)	2,50 (1,04 – 6,02)	2,17 (0,95 – 4,93)	
Linfoma				
IR (IC 95%) por cada 100 pacientes - año	0,07 (0,02 - 0,18)	0,11 (0,04 – 0,24)	0,09 (0,04 – 0,17)	0,02 (0,00 – 0,10)
HR (IC 95%) vs inhibidor TNF	3,99 (0,45 -35,70)	6,24 (0,75 - 51,86)	5,09 (0,65 - 39,78)	

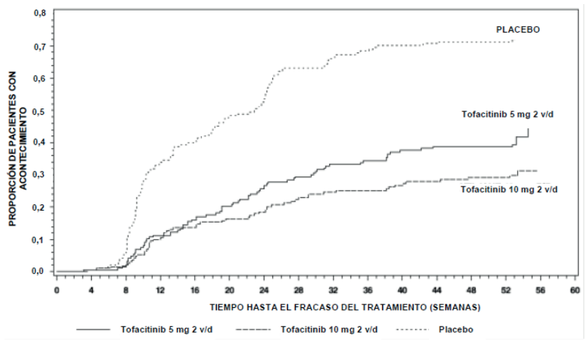
[a] Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o luego de discontinuar el tratamiento, hasta el final del estudio.
[b] El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg 2 veces al día a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día como resultado de la modificación del estudio.
[c] Combinación de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y Tofacitinib 10 mg 2 veces al día

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

Tromboembolismo venoso
En un análisis intermedio del Estudio 8, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con Tofacit

La proporción de pacientes en ambos grupos de Tofacitinib en los que el tratamiento fracasó fue menor en comparación con el placebo en cada punto temporal ya desde la semana 8, primer punto temporal en que se evaluó el fracaso del tratamiento, como se muestra en la **Figura 1**.

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



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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida
Tofacitinib 10 mg 2 veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en las puntuaciones del resumen del componente físico (RCF) y del resumen del componente mental (RCM), y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en los estudios de inducción (Estudios 11 y 12). En el estudio de mantenimiento (Estudio 13, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones RCF y RCM, y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en las semanas 24 y 52. Tofacitinib 10 mg 2 veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en la semana 8 en las puntuaciones totales y en las puntuaciones de los 4 dominios del cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en los Estudios de inducción 11 y 12. En el estudio de mantenimiento 13, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones totales y de los 4 dominios del IBDQ en las semanas 24 y 52.
También se observaron mejoras en el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D) y en varios dominios del cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad: CU (WPAI-UC) en los estudios de inducción y mantenimiento en comparación con placebo.

Estudio de extensión abierto (14)
Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 11 u 12 después de 8 semanas tomando Tofacitinib 10 mg 2 veces al día pudieron ingresar en un estudio de extensión abierto (Estudio 14). Después de 8 semanas adicionales tomando Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 14, el 53% (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14% (42/293) la remisión.
A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 11 u 12 con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día, pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir su dosis a Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o después de la interrupción del tratamiento en el Estudio 13 (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 14. Después de 8 semanas con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día en el Estudio 14, la remisión se alcanzó en el 35% (20/58) de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y en el 40% (40/99) de los que se les interrumpió el tratamiento en el Estudio 13. En el mes 12 del Estudio 14, el 52% (25/48) y el 45% (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.
Además, en el mes 12 del Estudio 14, el 74% (48/65) de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del Estudio 13 tomando Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o Tofacitinib 10 mg 2 veces al día siguieron en remisión mientras recibían Tofacitinib 5 mg 2 veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular (AIJcp) y AP Juvenil
El programa de fase III de Tofacitinib para AIJ consistió en un estudio de fase III finalizado (estudio 15) y un estudio de extensión a largo plazo en curso (estudio 16). En estos estudios se incluyeron los siguientes subgrupos de AIJ: pacientes con poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales (conocido como conjunto AIJp) y los 2 subgrupos separados de pacientes con APJ y artritis relacionada con entesitis (ARE). Sin embargo, la población de eficacia de AIJcp solo incluye los subgrupos con poliartritis FR+, poliartritis FR- u oligoartritis extendida; se han observado resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales. Los pacientes con APJ se incluyen como subgrupo de eficacia separado. Los pacientes con ARE no se incluyen en el análisis de eficacia.
Todos los pacientes elegibles en el Estudio 15 recibieron comprimidos recubiertos de Tofacitinib 5 mg 2 veces al día o el equivalente, en función del peso, de Tofacitinib solución oral 2 veces al día durante 18 semanas (fase inicial); los pacientes que lograron al menos una respuesta ACR30 en AIJ al final de la fase abierta fueron aleatorizados (1:1) para recibir bien Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral, o bien placebo en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración. Aquellos pacientes que no lograron una respuesta ACR30 en AIJ al final de la fase inicial abierta o que tuvieron un episodio de brote de la enfermedad en algún momento, fueron retirados del estudio. Se incluyeron un total de 225 pacientes en la fase inicial abierta. De estos, 173 (76,9%) fueron elegibles para ser aleatorizados en la fase doble ciego para recibir bien Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral a la dosis equivalente en función del peso 2 veces al día (n= 88) o bien placebo (n= 85). Hubo 58 (65,9%) pacientes en el grupo de Tofacitinib y 58 (68,2%) pacientes en el grupo de placebo que tomaron MTX durante la fase doble ciego, lo cual estaba permitido, aunque no requerido de acuerdo con el protocolo.
Hubo 133 pacientes con AIJcp (poliartritis FR+, poliartritis FR- u oligoartritis extendida) y 15 con APJ que se aleatorizaron en la fase doble ciego del estudio y se incluyeron en los análisis de eficacia que se muestran a continuación.

Signos y síntomas
Un porcentaje significativamente menor de pacientes con AIJcp del Estudio 15 tratados con Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día o el equivalente, en función del peso, de la solución oral de Tofacitinib 2 veces al día, empeoró en la semana 44 en comparación con los tratados con placebo. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes con AIJcp tratados con Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos o Tofacitinib solución oral logró respuestas ACR30, 50 y 70 en AIJ en comparación con los tratados con placebo en la semana 44 (**Tabla 15**).
La aparición de brotes y los resultados de ACR 30/50/70 en AIJ fueron favorables para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida y AIJ AP Juvenil, y fueron consistentes con los del estudio de la población en general.
En la semana 2 de la fase inicial abierta del estudio 15, la respuesta ACR30 en AIJ en pacientes con AIJp fue del 45,03%.

Tabla 15: Variables primarias y secundarias de eficacia en pacientes con AIJp en la semana 44* del estudio 15 (todos los valores p <0,05)

Variable primaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Tasa de aparición	Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)
Aparición de brotes	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (n=66)	53%	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	**Grupo de tratamiento**	**Tasa de respuesta**	**Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)**
AIJ ACR30	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (n=66)	47%	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (n=66)	47%	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (n=66)	38%	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	**Grupo de tratamiento**	**Media de LS (SEM)**	**Diferencia (%) respecto a placebo (IC 95%)**
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego en el índice de discapacidad CHAQ	Tofacitinib 5 mg 2 veces al día (n=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (n=66; n=31)	0,00 (0,04)	

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

En la fase doble ciego, cada uno de los componentes de la respuesta ACR en AIJ mostró una mejoría superior desde el inicio de la fase abierta (día 1) en la semana 24 y la semana 44 para los pacientes con AIJp tratados con Tofacitinib solución oral a dosis de 5 mg 2 veces al día o a la dosis equivalente en función del peso 2 veces al día en comparación con los que recibieron placebo en el Estudio 15.
Función física y calidad de vida relacionada con la salud
Los cambios en la función física en el estudio 15 se midieron mediante el índice de discapacidad CHAQ. En la semana 44, el cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego del índice de discapacidad CHAQ en pacientes con AIJcp fue significativamente menor en el grupo de Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día o la dosis equivalente en función del peso de Tofacitinib solución oral 2 veces al día en comparación con placebo (**Tabla 13**).
El cambio medio con respecto al valor inicial de la fase doble ciego de los resultados del índice de discapacidad CHAQ fue favorable para Tofacitinib 5 mg 2 veces al día en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis RF-, oligoartritis extendida y AIJ APJ, y fue consistente con los del estudio de la población en general.

FARMACOCINÉTICA
El perfil farmacocinético de Tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de aproximadamente 3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en 24-48 horas con una acumulación insignificante tras la administración 2 veces al día.
Absorción
Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de Tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la $C_{máx}$ se redujo en un 32%. En los estudios clínicos, Tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.
Distribución
Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87l. Aproximadamente el 40% de Tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α-1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.
Metabolismo
El metabolismo de Tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de Tofacitinib.
No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de Tofacitinib se atribuye la molécula de origen. In vitro, Tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, o OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.
Eliminación
Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original.
Farmacocinética poblacional
La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con AR debido a la inflamación crónica. En los pacientes con AR, la eliminación de Tofacitinib por vía oral no cambia con el tiempo, lo que indica que el tratamiento con Tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP.
El análisis FC poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de Tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de Tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a $C_{máx}$ más altas y $C_{mín}$ más bajas en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de Tofacitinib es aproximadamente del 27%.
Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con AP activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.
Insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina [Clcr]: 50-80 ml/min), moderada (Clcr: 30-49 ml/min), y grave (Clcr <30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de Tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en pacientes con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (IC 90%: 1,5- 95%) más alta en comparación con los pacientes con una función renal normal. En los estudios clínicos, Tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de Clcr <40 ml/min (estimados con la fórmula *Cockcroft-Gault*).
Insuficiencia hepática
Los pacientes con insuficiencia hepática leve (*Child-Pugh A*) y moderada (*Child-Pugh B*) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. En los estudios clínicos, Tofacitinib no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh C*), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.
Interacciones
Tofacitinib no es un inhibidor ni inductor de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.
Población pediátrica
Farmacocinética en pacientes pediátricos con Artritis Idiopática Juvenil
El análisis farmacocinético poblacional basado en los resultados de Tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos 2 veces al día y la dosis equivalente en función del peso de Tofacitinib solución oral 2 veces al día mostró que tanto el aclaramiento como el volumen de distribución de Tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJ. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib (AUC), en función de la edad, raza, sexo, tipo de paciente o gravedad inicial de la enfermedad. Se estimó que la variabilidad entre sujetos (% coeficiente de variación) en el AUC era aproximadamente del 24%.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que ***TERFANIB*** está indicado.
Posología
Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica
La dosis recomendada es de 5 mg administrados por vía oral 2 veces al día.
Ajuste de la dosis
No es necesario ajustar la dosis cuando se administre en combinación con MTX.
Colitis Ulcerosa
La dosis recomendada es de 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) administrados 2 veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados 2 veces al día como mantenimiento.
En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg 2 veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg 2 veces al día como mantenimiento. La terapia de inducción con ***TERFANIB*** se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.
No se recomienda ***TERFANIB*** 10 mg 2 veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.
Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV ***TERFANIB*** 10 mg 2 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 ***TERFANIB***, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo con la práctica clínica habitual.
Reinicio de tratamiento en Colitis Ulcerosa
Si se interrumpe el tratamiento o si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) 2 veces al día. El período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año.
La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) 2 veces al día (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
AIJ de curso poliarticular y AP Juvenil
TERFANIB se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX. La dosis recomendada de ***TERFANIB*** en pacientes de ≥40 kg es 5 mg 2 veces al día.
Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento
Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con ***TERFANIB*** se debe interrumpir hasta que la infección esté controlada.
Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones del laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo con la gravedad de las alteraciones analíticas según las **Tablas 16, 17 y 18**.
No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabla 16: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL ≥750	La dosis debe mantenerse
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 1 comprimido recubierto de ***TERFANIB*** 5 mg 2 veces al día. En los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de ***TERFANIB*** 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea >750, reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL <500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000 células/mm³.
No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1200 células/mm³.

Tabla 17: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN >1000	La dosis debe mantenerse
RAN entre 500 y 1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea >1000. Para los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) 2 veces al día, la dosis se debe reducir a ***TERFANIB*** 5 mg 2 veces al día. Para los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de ***TERFANIB*** 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN <500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 18: Valor de hemoglobina bajo

Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción ≤2,0 g/dl y valor ≥9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse
Reducción >2,0 g/dl o valor <8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas
La dosis diaria total de ***TERFANIB*** se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del CYP450 3A4 (p. ej., ketoconazol) y uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol) de la siguiente manera:
- La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando ***TERFANIB*** 5 mg 2 veces al día (pacientes adultos y pediátricos).
- La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg 2 veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg (2 comprimidos recubiertos de ***TERFANIB*** 5 mg) 2 veces al día.

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

Posología en poblaciones especiales
Insuficiencia renal

Tabla 19: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Insuficiencia renal	Clcr	Recomendación
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes en hemodiálisis)	<30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg 2 veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Tabla 20: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg 2 veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg 2 veces al día.
Grave	Child-Pugh C	***TERFANIB*** no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ***CONTRAINDICACIONES***).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de ≥65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de ≥75 años.
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tofacitinib en menores de 2 años con AIJ poliarticular y AP Juvenil. No se dispone de datos.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones (p. ej. CU). No se dispone de datos.
Modo de administración
Vía oral.
TERFANIB se administra por vía oral con o sin alimentos.
Los pacientes que tengan dificultad para tragar pueden triturar los comprimidos de ***TERFANIB*** y tomarlos con agua.

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

ADVERTENCIAS
TEV
Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido EP, algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con Tofacitinib. En un estudio clínico con Tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV (ver ***REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS***).
Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.
No se recomienda Tofacitinib 10 mg 2 veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver ***POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION***).
Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC ≥30), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con Tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Se debe examinar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con Tofacitinib en caso de sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.
Infecciones graves
Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos (incluyendo criptococosis y neumocistosis), virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman Tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en algunas zonas de Asia. Los pacientes con AR que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.
No se debe comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas.
Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes:
- Con infecciones recurrentes.
- Con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista.
- Que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis.
- Que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.
- Mayores de 65 años.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada para inmunodeprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y vigilar al paciente.
Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada y diabéticos, se debe tener precaución al tratar estas poblaciones. En pacientes mayores de 65 años, Tofacitinib únicamente debería utilizarse si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible
El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el RAL al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***.
Tuberculosis
Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes:
- Que hayan estado expuestos a la tuberculosis.
- Que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Se debe realizar una evaluación para descartar infección latente o activa, que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar, antes y durante la administración de Tofacitinib según las guías correspondientes.
Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis latente, con análisis positivo, con un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de administrar Tofacitinib.
También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis, pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los que tienen resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.
Reactivación viral
Se ha observado reactivación viral, incluido el virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Tofacitinib.
En pacientes tratados con Tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:
- Pacientes japoneses y coreanos.
- Pacientes con AR prolongada tratado con anterioridad con ≥2 FARME biológicos.
- Pacientes con RAL <1000 células/mm³.
- Pacientes tratados con 10 mg 2 veces al día.

Se desconoce el efecto de Tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los estudios clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib.
Vacunas
Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes, particularmente con AIJcp y AP Juvenil, tengan el esquema de vacunación actualizado según las normativas vigentes. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con Tofacitinib debe hacerse considerando el grado de inmunosupresión preexistente.
La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse según las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido ≥2 FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna del herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir la serología.
La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con Tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación con medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con Tofacitinib.
Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo
Tofacitinib puede afectar las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.
En un estudio posautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con AR que tenían ≥50 años y con al menos un factor de riesgo CV, se observó un incremento en la incidencia de neoplasias malignas (excluyendo CPNM), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en comparación con los inhibidores del TNF.
Se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con Tofacitinib en otros estudios clínicos y en la fase posterior de comercialización.
Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior de comercialización incluyendo, pero no limitados a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.
En los pacientes de ≥65 años, actualmente fumadores o con antecedente de tabaquismo y en pacientes con otros factores de riesgo para neoplasias malignas (ej. neoplasia maligna actual o antecedente de neoplasia maligna distinta a CPNM tratado con éxito) Tofacitinib solo debería usarse si no existen otras alternativas de tratamiento adecuadas.
Cáncer de piel no melanoma
Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con Tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg 2 veces al día que en los tratados con 5 mg 2 veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.
Enfermedad pulmonar intersticial
Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunas con evolución fatal) en pacientes tratados con Tofacitinib en estudios clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos eventos. Se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes asiáticos con AR porque tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial.
Perforaciones gastrointestinales
Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis y que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados inmediatamente para lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.
Hipersensibilidad
Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de Tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Ante la aparición de alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con Tofacitinib.
Excipientes
Los comprimidos de Tofacitinib contien