

PROYECTO DE PROSPECTO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry II YS-30-18056 White (*1); Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor. Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de las enzimas Janus quinasas. Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

Artritis reumatoidea (AR)

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

Artritis psoriásica (APs)

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

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

Tolvar está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa 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 (AIJ)

Tolvar está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoideo positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoideo

negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica (APs) juvenil en pacientes pediátricos con un peso corporal mayor o igual a 40 kg, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME.

Tolvar 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. 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.

Farmacodinamia

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-killers*) 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.

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

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

completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Farmacocinética

Tras la administración oral de Tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5-1 hora, la vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas y, dentro del rango terapéutico, se observó un aumento en la exposición sistémica proporcional a la dosis. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24-48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de Tofacitinib con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el Área Bajo la Curva (ABC) mientras que la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se vio reducida en un 32%. En estudios clínicos, Tofacitinib se administró independientemente de las comidas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a la alfa-1 glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

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

Farmacocinética en pacientes

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

El análisis farmacocinético (FC) poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (ABC) 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 ABC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un ABC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el ABC 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_{máx}) 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 ABC de Tofacitinib es aproximadamente del 27%.

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

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina 50-80 ml/min), moderada (*clearance* de creatinina 30-49 ml/min), y grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) tenían un ABC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal.

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 ABC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos clínicos, Tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de *clearance* de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del ABC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. En los ensayos clínicos, Tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), 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 dos veces al día mostró que tanto el *clearance* 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 (ABC), 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 ABC era aproximadamente del 24%.

Datos preclínicos de 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 (ABC libre en humanos a una dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 o 2,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente 1 o 0,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

El potencial carcinogénico de Tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 o 19 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 o 41 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 o 94 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

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

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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - 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 Tofacitinib está indicado.

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

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

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

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 de Tofacitinib 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 de Tofacitinib 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 muestran indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

Tratamiento de mantenimiento

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

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

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, se puede considerar 10 mg de Tofacitinib 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). La dosis de 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.

AIJ de curso poliarticular y APs juvenil

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

La dosis recomendada en pacientes pediátricos con un peso corporal mayor o igual a 40 kg es de 5 mg de Tofacitinib dos veces al día.

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 1, 2 y 3 las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas.

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

Tabla 1 Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos bajo (RAL) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 dos

	<p>veces al día (adultos con colitis ulcerosa), la dosis se debe reducir a Tofacitinib 5 mg dos veces al día.</p> <p>En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 5 mg dos veces por día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAL sea superior a 750, se debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.</p>
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 1000 células/mm³. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1200 células/mm³.

Tabla 2 Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos bajo (RAN) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN superior a 1000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1000	<p>En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir.</p> <p>En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 dos veces al día (adultos con colitis ulcerosa), la dosis se debe reducir a Tofacitinib 5 mg dos veces al día.</p> <p>En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 5 mg dos veces por día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAN sea superior a 1000, se debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.</p>
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 3 Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
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) 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 Espondilitis Anquilosante

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 y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Insuficiencia hepática

Tabla 4 Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de la insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar 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.
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Tabla 5 Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de insuficiencia renal	Clearance 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.

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.

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

Modo de Administración

Los comprimidos recubiertos de **Tolvar** deben tomarse con cantidad suficiente de líquido, junto o separado de los alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de **Tolvar**.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Uso en pacientes mayores de 65 años

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

Combinación con otros tratamientos

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

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con Tofacitinib. En un estudio de seguridad poscomercialización, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea 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.

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 mayor o igual a 2 veces el Límite superior Normal (LSN) en comparación con aquellos con un nivel de dímero D menor a dos veces el 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 mayor o igual a 2 veces el 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.

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

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

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 (Índice de Masa Corporal -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.

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 mayor o igual a 2 veces el 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.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman Tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia.

Los pacientes con artritis reumatoidea 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. En pacientes mayores de 65 años, Tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados.

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. Para los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - 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 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 con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

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

- Pacientes japoneses o coreanos.

- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm³.
- 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 de Tofacitinib 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.

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 poscomercialización en pacientes con artritis reumatoidea 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. En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, Tofacitinib sólo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a los tumores malignos.

En un estudio aleatorizado de seguridad poscomercialización 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, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (CPNM), especialmente cáncer de pulmón y linfoma, con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

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

Se observaron otros tumores malignos 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 mayores de 65 años, pacientes que sean fumadores actualmente o lo hayan sido en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (por ejemplo tumores malignos actuales o antecedentes de tumores malignos distintos de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), Tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de 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 dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.

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 eventos de enfermedad pulmonar intersticial (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.

Enzimas hepáticas

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

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”.

Neutrófilos

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

Hemoglobina

El tratamiento con Tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”.

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 ser tratados según las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. El aumento del colesterol total y colesterol LDL relacionado con Tofacitinib puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes, en particular los pacientes con AIJ 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.

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).

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 ABC de Tofacitinib, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el ABC 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. 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis. La siguiente tabla resume las interacciones clínicamente importantes y las intervenciones recomendadas para controlarlas o prevenirlas.

Tabla 6 Interacciones clínicas relevantes que afectan a Tofacitinib cuando se coadministran con otros fármacos.

Inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol)	
Impacto clínico	Mayor exposición a Tofacitinib.
Intervención	Se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib.
Inhibidores moderados del CYP3A4 administrados con inhibidores potentes CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)	
Impacto clínico	Mayor exposición a Tofacitinib.
Intervención	Se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib.
Inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina)	
Impacto clínico	Disminución de la exposición a Tofacitinib y puede resultar en la pérdida o reducción de la respuesta clínica.
Intervención	No se recomienda la coadministración con Tofacitinib.
Fármacos inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
Impacto clínico	Riesgo de inmunosupresión adicional; no se ha estudiado la coadministración con FARMACOS biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, CU o AIJcp.
Intervención	No se recomienda la coadministración con Tofacitinib.

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 ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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.

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

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si Tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoidea

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 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 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 por día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgias.

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

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

Clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia de las reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) 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.

Infecciones

Frecuentes: neumonía, gripe, *herpes zóster*, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis.

Poco frecuentes: tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, *herpes simplex*, gastroenteritis viral, infección viral.

Raras: sepsis, urosepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrotizante, bacteriemia, estafilocócica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, encefalitis, infección micobacteriana atípica, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.

Muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, infección por *Mycobacterium avium complex*.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: cáncer de pulmón, cáncer de piel no melanoma.

Raras: linfoma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia.

Poco frecuentes: leucopenia, linfopenia, neutropenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad al medicamento*, angioedema*, urticaria*.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Poco frecuentes: dislipidemia, hiperlipidemia, deshidratación.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: parestesias.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión arterial.

Poco frecuentes: tromboembolismo venoso**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos.

Poco frecuentes: disnea, congestión sinusal.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: esteatosis hepática, elevación de enzimas hepáticas, transaminasas elevadas, prueba anormal de función hepática, gamma glutamil transferasa elevada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción.

Poco frecuentes: eritema, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia.

Poco frecuentes: dolor musculoesquelético, inflamación articular, tendinitis.

Trastornos generales

Frecuentes: pirexia, edema periférico, fatiga.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: creatinfosfoquinasa en sangre elevada.

Poco frecuentes: creatinina elevada en sangre, colesterol elevado en sangre, lipoproteínas de baja densidad elevadas, aumento de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: esguince de ligamentos, desgarró muscular.

* Datos de notificaciones espontáneas.

**Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoidea

En un estudio de seguridad poscomercialización, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea 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. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. En un análisis intermedio de seguridad, las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para Tofacitinib 10 mg dos veces al día, Tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (*Hazard Ratio*, HR, por sus

siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y Tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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 reumatoidea

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con Tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg 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).

Infecciones graves

Artritis reumatoidea

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.

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 4271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR, un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con Tofacitinib de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

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

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 1000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de *herpes zóster*.

Pruebas analíticas

Linfocitos

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

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

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

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 1000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

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 mayor o igual a 100000 células/mm³ para ser elegibles para la inclusión; por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con un recuento de plaquetas menor a 100000 células /mm³ antes del inicio del tratamiento con Tofacitinib.

Análisis de enzimas hepáticas

Se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el 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), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 de AR (0-24 meses), 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), 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 menos del 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 menos del 1,0% en ambos grupos tratados con Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

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

Lípidos

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez 1 mes después del comienzo del tratamiento con Tofacitinib en los 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.

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 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 reumatoidea

En un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado de gran tamaño (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. El estudio requirió un seguimiento de al menos 1.500 pacientes durante 3 años.

Tumores malignos excepto CPNM

Artritis reumatoidea

En un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado de gran tamaño (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. 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.

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 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. El 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 fase 3 de AIJ, 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 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 LSN para ser elegibles para el reclutamiento. En la población de seguridad integrada, hubo 2 pacientes con aumentos de ALT mayor o igual a 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 mayor o igual a 100.000 células/mm³ para ser elegibles para el reclutamiento, por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con AIJ con un recuento de plaquetas menor a 100.000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con Tofacitinib.

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con TOL y el logo Bagó, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TOLVAR DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.596.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

25





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-94537452- BAGO - Prospectos - Certificado N58.596

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.