

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Tolvar XR** **Tofacitinib 11 mg** Comprimidos de Liberación Prolongada

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



#### **FÓRMULA**

Cada Comprimido de Liberación Prolongada contiene: Tofacitinib 11,00 mg (equivalente a 17,77 mg de Tofacitinib Citrato). Excipientes: Hipromelosa 92,00 mg; Anhídrido Silícico Coloidal 2,30 mg; Celulosa Microcristalina 57,50 mg; Estearato de Magnesio 3,45 mg; Lactosa c.s.p. 230,00 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

#### **INDICACIONES**

- Artritis reumatoidea: **Tolvar XR** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR) activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifiestan intolerancia al metotrexato (MTX). Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato con otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (FARME).
- Artritis psoriásica: **Tolvar XR** está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos portadores de artritis psoriásica (APs) activa que no respondieron adecuadamente o presentan intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos (FARME).
- Colitis ulcerosa: **Tolvar XR** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (anti- TNF).

No se recomienda la administración de **Tolvar XR** en combinación con otras terapias biológicas o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

##### **Mecanismo de acción**

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus quinasas JAK (JAK, por sus siglas en inglés).

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 (IL2, -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 11 mg Comprimidos de Liberación Prolongada, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 4 horas y la vida media es de aproximadamente 6 horas. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración una vez al día. El Área Bajo la Curva (ABC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en estado estacionario de Tofacitinib para los Comprimidos de Liberación Prolongada de Tofacitinib 11 mg administrados una vez al día son equivalentes a los Comprimidos Recubiertos de Tofacitinib 5 mg administrados dos veces al día.

#### **Absorción y distribución**

La administración de Comprimidos de Liberación Prolongada de Tofacitinib 11 mg junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el ABC mientras que la C<sub>máx</sub> aumentó en un 27 %.

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. Aproximadamente el 40 % del Tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas.



Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la alfa-1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

#### ***Metabolismo y eliminación***

Tofacitinib se elimina aproximadamente 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. 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<sub>máx</sub>) y concentraciones mínimas más bajas (C<sub>min</sub>) 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 menor a 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.

#### **Comparación de la farmacocinética de las formulaciones de Comprimidos de Liberación Prolongada y Comprimidos Recubiertos con película.**

Se ha demostrado la equivalencia farmacocinética (ABC y C<sub>máx</sub>) de Tofacitinib 11 mg en Comprimidos de Liberación Prolongada una vez al día con Tofacitinib 5 mg en Comprimidos Recubiertos dos veces al día.

#### **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 ó 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 / post-natal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con Tofacitinib en el desarrollo óseo ni en machos ni en

hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

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.

#### **Recomendaciones importantes de administración**

- El tratamiento con **Tolvar XR** debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento y diagnóstico de las afecciones para las cuales Tofacitinib está indicado.
- No inicie la administración de **Tolvar XR** en pacientes con recuento absoluto de linfocitos menor a 500/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000/mm<sup>3</sup> o con niveles de Hb menor a 9 g/dl.
- Podría requerirse la interrupción de la administración ante linfopenia, neutropenia y anemia (ver manejo en Tablas 1 y 2 y en “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- Interrumpa la administración de **Tolvar XR** si el paciente desarrolla una infección seria hasta que ésta se resuelva.

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

**Dosis en artritis reumatoidea:** 1 Comprimido de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** al día.

Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos (no biológicos) modificadores de la enfermedad (FARME).

**Dosis en artritis psoriásica:** 1 Comprimido de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** al día en combinación con otros fármacos antirreumáticos (no biológicos) modificadores de la enfermedad (FARME). La eficacia de Tofacitinib en monoterapia no ha sido estudiada en pacientes con artritis psoriásica.

#### **Poblaciones especiales**

*Pacientes pediátricos:* la seguridad y eficacia de Tofacitinib no han sido evaluadas en la población pediátrica.

*Pacientes con insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina 30-49 ml/min) a severa (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min), la posología de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg/día.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* en pacientes con insuficiencia hepática moderada la posología de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg/día. Tofacitinib no fue evaluado en insuficiencia hepática severa.

#### **Ajustes de dosis**

- Pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol) o inhibidores



moderados de CYP3A4 junto a inhibidores potentes de CYP2C19 (fluconazol), deben recibir solo 5 mg de Tofacitinib al día, en la formulación correspondiente. Los Comprimidos de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** no son adecuados para dichos pacientes.

- Pacientes con compromiso renal moderado o severo y con insuficiencia hepática moderada deben recibir solo 5 mg de Tofacitinib al día, en la formulación correspondiente. Los Comprimidos de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** no son adecuados para dichos pacientes.

- En caso de linfopenia, recuento linfocitario igual o menor a 500/mm<sup>3</sup>, suspender **Tolvar XR**.

- En caso de recuento absoluto de neutrófilos entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> se sugiere suspender la dosis hasta que el recuento sea mayor a 1000/mm<sup>3</sup>, cuando se alcance ese valor, reiniciar con 1 Comprimido de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** (Tofacitinib 11 mg) 1 vez al día. Si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm<sup>3</sup>, suspender **Tolvar XR**.

- En caso de anemia no se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl. Si la hemoglobina se reduce más de 2 g/dl o es inferior a 8 g/dl se debe interrumpir el tratamiento con **Tolvar XR** hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

En la Tabla 1 se indica la posología recomendada de **Tolvar XR** en pacientes adultos con artritis reumatoidea o artritis psoriásica y recomendaciones en poblaciones específicas.

**Tabla 1: Posología de Tolvar XR en artritis reumatoidea y artritis psoriásica activa y ajustes en situaciones especiales.**

|   |  |
|---|--|
| Pacientes adultos con artritis reumatoidea (1) o artritis psoriásica (2)  | <b>Tolvar XR</b> (11 mg de Tofacitinib) 1 vez por día.   |
| Situaciones que requieren ajuste, interrupciones o suspensiones de tratamiento  |  |
| Tratamiento concomitante con :<br>● inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol)<br>● inhibidor moderado de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol) con un inhibidor potente de CYP2C19 | Debe reducirse la dosis.<br>Cambiar de <b>Tolvar XR</b> a <b>Tolvar</b> (5 mg de Tofacitinib) 1 vez por día.   |
| Insuficiencia renal moderada a severa o insuficiencia hepática moderada**   | Cambiar de <b>Tolvar XR*</b> a <b>Tolvar*</b> (5 mg de Tofacitinib) 1 vez por día.   |
| Pacientes con recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor a 500/mm <sup>3</sup>   | Suspender la administración de <b>Tolvar</b> / <b>Tolvar XR</b> .  |
| Pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 500-1000/ mm <sup>3</sup>  | Suspender la administración hasta que el recuento supere 1000/mm <sup>3</sup> , cuando alcance ese valor reanudar con <b>Tolvar XR</b> 1 vez al día. |
| Pacientes con RAN menor a 500/ mm <sup>3</sup>  | Suspender administración.  |
| Pacientes con Hb menor a 8 g/dl o   | Interrumpir la administración hasta  |

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| disminución mayor a 2 g/dl | normalizar Hb. |
|----------------------------|----------------|

(1) **Tolvar XR** puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato o FARME no biológicos.

(2) **Tolvar XR** se administra en combinación con FARME no biológicos, no está establecida su utilidad en monoterapia en artritis psoriásica.

\* En pacientes sometidos a hemodiálisis, **Tolvar XR** debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico se recomienda una dosis suplementaria luego del procedimiento.

\*\* No se recomienda la administración de **Tolvar XR** en insuficiencia hepática severa.

#### Dosis en colitis ulcerosa

**Inducción:** la dosis recomendada es de 10 mg de Tofacitinib administrados 2 veces al día por vía oral, durante 8 semanas. Utilice **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) para lograr dicha dosis de inducción. Luego se sugiere evaluar al paciente y según la respuesta terapéutica pasar a terapia de mantenimiento.

**Mantenimiento:** la dosis recomendada es de 1 Comprimido de Liberación Prolongada de **Tolvar XR**, 1 vez al día, por vía oral. Use 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 habitual.

No se recomienda Tofacitinib 10 mg, 2 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 Tofacitinib 10 mg 2 veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a Tofacitinib 11 mg una vez al día durante el mantenimiento y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa como el tratamiento con anti-TNF. Tofacitinib a dosis de 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.

**Interacciones farmacológicas:** la dosis diaria total de Tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 CYP3A4 (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 (por ejemplo, fluconazol), así como una inhibición potente del CYP2C19 de la siguiente manera:

- si el paciente estaba tomando una dosis de 1 Comprimido de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** (Tofacitinib 11 mg) al día, la dosis de Tofacitinib se debe reducir a 1 Comprimido Recubierto de **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) una vez al día.
- si el paciente estaba tomando 1 Comprimido Recubierto de **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) dos veces se debe reducir a 1 Comprimido Recubierto de **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) al día.
- si el paciente estaba tomando 2 Comprimidos Recubiertos de **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) dos veces la dosis debe reducirse a 1 Comprimido Recubierto de **Tolvar** (Tofacitinib 5 mg) dos veces al día.

Según la gravedad de las alteraciones del laboratorio se sugiere suspender el tratamiento en caso de dos análisis consecutivos con recuento absoluto de linfocitos menor a 500/mm<sup>3</sup> ó neutrófilos menor a 500/mm<sup>3</sup>. Interrumpir el tratamiento en caso de Hb menor a 8 g/dl o de reducción mayor a 2 g/dl. En caso de recuento de neutrófilos entre 500 y 1000, se debe reducir la dosis o interrumpir hasta que el recuento sea mayor a 1000 cel/mm<sup>3</sup>.



**Tabla 2: Posología de Tolvar XR en colitis ulcerosa y ajustes en situaciones especiales.**

|  |  |   |
|--|--|---|
| Pacientes adultos con CU   | Inducción:<br>2 Comprimidos Recubiertos de <b>Tolvar</b> (Tofacitinib 5 mg), dos veces al día (20 mg al día) | Mantenimiento:<br>1 Comprimido de Liberación Prolongada de <b>Tolvar XR</b> (Tofacitinib 11 mg), una vez al día |
| Situación clínica  | Ajuste de la dosis según tratamiento previo  |   |
| Tratamiento concomitante con :<br>● inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol).<br>● inhibidor moderado de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol) con un inhibidor potente de CYP2C19 | 1 Comprimido Recubierto de <b>Tolvar</b> (Tofacitinib 5 mg) dos veces al día.                                | 1 Comprimido Recubierto de <b>Tolvar</b> (Tofacitinib 5 mg) una vez al día.                                     |
| Insuficiencia renal leve ( <i>clearance</i> de creatinina 50-80 ml/min)<br>Insuficiencia renal moderada ( <i>clearance</i> de creatinina 30-49 ml/min)                                       | No es necesario ajuste de dosis  |   |
| Insuficiencia renal grave* ( <i>clearance</i> de creatinina menor a 30 ml/min)   | 1 Comprimido de Liberación Prolongada de <b>Tolvar XR</b> (Tofacitinib 11 mg) una vez al día.                | 1 Comprimido Recubierto de <b>Tolvar</b> (Tofacitinib 5 mg) una vez al día.                                     |
| Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)   | No es necesario ajuste de dosis  |   |
| Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)   | 1 Comprimido de Liberación Prolongada de <b>Tolvar XR</b> (Tofacitinib 11 mg) una vez al día                 | 1 Comprimido Recubierto de <b>Tolvar</b> (Tofacitinib 5 mg) una vez al día.                                     |
| Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)  | No debe utilizarse Tofacitinib   |   |
| Pacientes con RAL menor a  |  |   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| 500/mm <sup>3</sup> confirmado por testeos repetidos  | Suspender el tratamiento  |  |
| Pacientes con RAN de 500 /1000/mm <sup>3</sup> (en caso de dos valores secuenciales menor a 1000, la conducta difiere según tratamiento previo) | Reducir la toma a 1 Comprimido de Liberación Prolongada de <b>Tolvar XR</b> (Tofacitinib 11 mg) una vez al día. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000, aumentar a la dosis de inducción habitual según sea apropiado. | Interrumpir la dosis. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000, reanudar con 1 Comprimido de Liberación Prolongada de <b>Tolvar XR</b> (Tofacitinib 11 mg) una vez al día |
| Pacientes con RAN menor a 500/ mm <sup>3</sup> (dos valores secuenciales en 7 días)   | Suspender el tratamiento  |  |
| Pacientes con Hb menor a 8 g/dl o disminución mayor a 2 g/dl (confirmado en pruebas repetidas)  | Interrumpir la administración hasta normalizar Hb   |  |

\* En pacientes sometidos a hemodiálisis, **Tolvar XR** debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico se recomienda una dosis suplementaria luego del procedimiento.

#### Modo de administración

- **Tolvar XR** es de administración oral.
- Los Comprimidos de Liberación Prolongada de **Tolvar XR** deben ingerirse enteros, sin partir, masticar o aplastar. Pueden tomarse con o sin los alimentos.
- Cambio de **Tolvar** a **Tolvar XR**: los pacientes en tratamiento con **Tolvar** (5 mg de Tofacitinib) 2 veces por día pueden cambiar a **Tolvar XR** (11 mg de Tofacitinib) una vez por día, al día siguiente de la última dosis diaria de **Tolvar**.

#### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de **Tolvar XR**.
- 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.

En pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE según su sigla en idioma inglés) o de neoplasias malignas, Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con Tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es 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.

#### **Trombosis venosa retiniana (TVR)**

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

### **Infecciones graves**

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, 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 1000 células/mm<sup>3</sup>.
- 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) 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 cáncer 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. Se recomienda el análisis periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos 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.

#### **Fracturas**

Se han observado fracturas en pacientes tratados con Tofacitinib.

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

#### **Enzimas hepáticas**

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

#### **Hipersensibilidad**

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

#### **Parámetros analíticos**

##### **Linfocitos**

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>. 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 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>. 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 “**POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”.

### ***Control de lípidos***

El tratamiento con Tofacitinib se relaciona 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.

### **Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes**

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

### ***Vacunas***

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes 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 *herpes 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.

### **Riesgo de obstrucción gastrointestinal**

Dadas las características de indeformabilidad del comprimido, se debe tener precaución al administrar **Tolvar XR** a pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo pre-existente (patológico o iatrogénico). Ha habido informes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis en asociación con la toma de otras drogas.

### **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  $C_{máx}$  de Tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la  $C_{máx}$  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.

La siguiente tabla resume las interacciones clínicamente importantes y las intervenciones recomendadas para controlarlas o prevenirlas.

**Tabla 3: Interacciones clínicas relevantes que afectan a Tofacitinib cuando se coadministran con otros fármacos.**

| <b>Inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol)</b>  |   |
|--|---|
| Impacto clínico  | Mayor exposición a Tofacitinib.   |
| Intervención   | Se recomienda reducir la dosis de Tofacitinib (1). Evitar la formulación XR de liberación prolongada en AR y APs. |
| <b>Inhibidores moderados del CYP3A4 administrados con inhibidores potentes CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)</b> |   |
| Impacto clínico  | Mayor exposición a Tofacitinib.   |



|   |   |
|---|---|
| Intervención  | Se recomienda reducir la dosis de Tofacitinib (1).  |
| <b>Inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina)</b>                      |   |
| 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.   |
| <b>Fármacos inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)</b> |   |
| Impacto clínico   | Riesgo de inmunosupresión adicional; no se ha estudiado la coadministración con FARME biológicos o inmunosupresores potentes en ensayos clínicos. |
| Intervención  | No se recomienda la coadministración con Tofacitinib.   |

(1) La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg (como Comprimido Recubierto) una vez al día en pacientes que estén tomando 11 mg (como Comprimido de Liberación Prolongada) una vez al día.

#### ***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<sub>máx</sub> 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/post-natal.

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, criptococosis, 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.

#### **Colitis ulcerosa**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia 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, bacteriemia, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.

*Muy raras:* tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, fascitis necrotizante, encefalitis, bacteriemia estafilocócica, infección por *Mycobacterium avium complex*, infección micobacteriana atípica

#### **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, linfopenia.

*Poco frecuentes:* leucopenia, 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 hepato biliares***

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

*Raras:* prueba anormal de función hepática

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

*Frecuentes:* erupción.

*Poco frecuentes:* eritema, prurito.

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

*Frecuentes:* artralgia.

*Poco frecuentes:* inflamación articular, tendinitis.

*Raras:* dolor musculoesquelético

***Trastornos generales***

*Frecuentes:* edema periférico

*Poco frecuentes:* pirexia, 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, desgarro muscular.

\*Datos de notificaciones espontáneas.

\*\*Tromboembolismo venoso incluye EP, TVP y trombosis venosa retiniana.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionada**

***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. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de EP para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (Hazard Ratio, HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 2,93 (0,79; 10,83) y 8,26 (2,49; 27,43) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes tratados con Tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría (97 %) tenía factores de riesgo de TEV.

***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 4867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg 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.

#### *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.

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (n=4362), aleatorizado, en pacientes con AR que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento dependiente de la dosis de infecciones graves con Tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95 %) de infecciones graves para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) y 2,44 (2,02; 2,92) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR) para infecciones graves fue de 1,17 (0,92; 1,50) y 1,48 (1,17; 1,87) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y Tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

#### *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.

#### **Reactivación viral**

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con Tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de *herpes zóster*.

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

#### **Pruebas analíticas**

##### *Linfocitos*

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm<sup>3</sup> 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 1.000 células/mm<sup>3</sup> en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.



En la población de 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.

#### **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 un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado a gran escala (n=4362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron aumentos de la ALT superiores o iguales a 3 x LSN en el 6,01 %, 6,54 % y 3,77 % de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST superiores o iguales a 3 x LSN en el 3,21 %, 4,57 % y 2,38 % de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.



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

### **Lípidos**

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

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

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

Tras la discontinuación 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 un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado a gran escala (n=4362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio del estudio hasta los 24 meses se resumen a continuación:

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

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

### **Infarto de miocardio**

#### **Artritis reumatoidea**

En un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado de gran tamaño (n=4362) 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 1500 pacientes durante 3 años.

### **Tumores malignos excepto CPNM**

#### ***Artritis reumatoidea***

En un estudio de seguridad poscomercialización aleatorizado de gran tamaño (n=4362) 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 1500 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.

### **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.

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 30 Comprimidos de Liberación Prolongada, redondos, color blanco a blanquecino.

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

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TOLVAR XR 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 el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

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.



*Ética al servicio de la salud*

**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.



APELLA Juan Manuel  
CUIL 20223042555



HRYCIUK Nadina Mariana  
CUIL 27205366208

