



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-12665513-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-12665513-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente con las nuevas indicaciones para la Especialidad Medicinal denominada JANVAX / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TOFACITINIB 5 mg; aprobado por Certificado N° 59.257.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JANVAX / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TOFACITINIB 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-74082435-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-74082455-APN-DERM#ANMAT; con las nuevas indicaciones que se detallan a continuación: **Artritis Reumatoide (AR)** JANVAX en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado. **Artritis Psoriásica (APs)** JANVAX en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con un DMARD. **Espondilitis anquilosante (EA)** JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. **Colitis ulcerosa (CU)** JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. **Artritis idiopática juvenil (AIJ)** JANVAX está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil en pacientes de 2 años de edad o mayores, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con DMARD.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.257, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-12665513-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.21 12:54:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.21 12:54:52 -03:00

JANVAX

TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JANVAX
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Lea todo este prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted Y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es JANVAX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar JANVAX
3. Cómo tomar JANVAX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de JANVAX
6. Contenido del envase e información adicional

¿Cuál es la información más importante que debo saber de JANVAX?

JANVAX puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

Infecciones graves.

JANVAX es un medicamento que afecta su sistema inmunológico. JANVAX puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Algunas personas pueden tener infecciones graves mientras toman JANVAX, incluida la tuberculosis (TB), e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden extenderse por todo el cuerpo. Algunas personas han fallecido por causa de dichas infecciones.

- Su médico debe hacerle una prueba de TB antes de comenzar a tomar JANVAX y durante su tratamiento.
- Su médico debe monitorearlo para ver si existen indicios y síntomas de una infección de TB durante el tratamiento con JANVAX.

No debe comenzar a tomar JANVAX si tiene algún tipo de infección, a menos que su médico le diga que está bien. Usted puede estar en mayor riesgo de desarrollar culebrilla (herpes zóster).

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Las personas que toman la dosis más alta de tofacitinib (10 mg dos veces al día) tienen un mayor riesgo de infecciones graves y herpes zóster.

Antes de comenzar a tomar JANVAX, dígame a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o si tiene síntomas de una infección, tales como:
 - fiebre, sudor o escalofríos
 - tos
 - sangre en la flema
 - piel caliente, roja o dolorosa, o aftas en el cuerpo
 - quemazón al orinar o ganas de orinar más frecuente de lo normal
 - dolores musculares
 - falta de aliento
 - pérdida de peso
 - diarrea o dolor de estómago
 - sentirse muy cansado
- Lo están tratando para una infección.
- Suele padecer infecciones o tiene infecciones que son recurrentes.
- Tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunológico débil. Las personas con estas condiciones tienen mayor probabilidad de contraer infecciones.
- Tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien que tiene TB.
- Vive, ha vivido o ha viajado a ciertos lugares donde hay una mayor posibilidad de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden producirse o volverse más graves si usa JANVAX. Pregúntele a su médico si no sabe si ha vivido en un área en donde estas infecciones sean comunes.
- Tiene, o ha tenido, hepatitis B o C.

Después de haber comenzado a tomar JANVAX, consulte a su médico cuanto antes si tiene síntomas de infección. JANVAX puede aumentar la probabilidad de que contraiga infecciones o empeorar una infección que usted ya tenga.

Mayor riesgo de muerte en personas de 50 años de edad y mayores que tienen al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que están tomando una dosis de JANVAX de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día.

Cáncer y problemas del sistema inmunológico

JANVAX puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, cambiando la forma en que funciona su sistema inmunológico.

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Pueden producirse linfomas y otros tipos de cáncer, incluidos cánceres de la piel, en pacientes que toman JANVAX. Hable con su médico si ha tenido algún tipo de cáncer. Las personas que toman la dosis más alta de tofacitinib (10 mg dos veces al día) tienen un mayor riesgo de cáncer de piel. Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer.
- Algunas personas que han tomado JANVAX con otros medicamentos específicos para prevenir el rechazo del trasplante de riñón, han tenido problemas con ciertos glóbulos blancos que crecen de forma descontrolada (trastorno linfoproliferativo post-trasplante asociado con el virus de Epstein Barr).

Aumento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, como infarto cardíaco, accidente cerebrovascular o muerte, en personas de 50 años o más que tengan al menos un factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que estén tomando JANVAX 5 mg dos veces al día o JANVAX 10 mg dos veces al día, especialmente si son fumadores o han sido fumadores. Consulte con su servicio de emergencia inmediatamente si tiene algún síntoma de infarto cardíaco o de accidente cerebrovascular mientras toma JANVAX, como por ejemplo:

- Molestias en el centro del pecho que duran más de unos minutos, o que desaparecen y vuelven a aparecer.
- Opresión, dolor, presión o pesadez grave en el pecho, la garganta, el cuello o la mandíbula.
- Dolor o molestias en los brazos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago.
 - Falta de aire con o sin molestias en el pecho. Sudoración fría.
- Náuseas o vómitos.
- Sensación de mareo.
- Debilidad en una parte o en un lado del cuerpo.
- Dificultad para hablar.

Coágulos de sangre en los pulmones, venas de las piernas o brazos y arterias.

Los coágulos de sangre en los pulmones (embolia pulmonar, EP), venas de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP) y arterias (trombosis arterial) han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide que tienen 50 años de edad o más y con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) tomando una dosis de JANVAX superior a la recomendada. La dosis recomendada en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica es tofacitinib 5 mg dos veces al día. También se han producido coágulos de sangre en los pulmones en pacientes con colitis ulcerosa. Algunas personas han muerto por estos coágulos de sangre.

- Deje de tomar JANVAX y consulte a su médico de inmediato si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como dificultad para respirar repentina o dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la pierna o el brazo,

dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo.

Perforación en el estómago o en los intestinos.

Infórmele a su médico si ha tenido diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso), úlceras en el estómago o intestinos. Algunas personas que toman JANVAX pueden presentar perforación en el estómago o intestino. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que también toman medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticoesteroides o metotrexato.

Consulte inmediatamente a su médico si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparece y/o algún cambio en los hábitos de movimientos intestinales.

Reacciones Alérgicas

Síntomas como hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, o urticaria (parches rojos y elevados de la piel que a menudo producen mucha picazón) pueden significar que está teniendo una reacción alérgica en pacientes que toman JANVAX. Algunas de estas reacciones fueron graves. Si alguno de estos síntomas ocurre mientras está tomando JANVAX, suspenda JANVAX y consulte a su médico de inmediato.

Cambios en ciertos resultados de análisis de laboratorio.

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a recibir JANVAX, y mientras tome JANVAX, para ver si se producen los siguientes efectos secundarios:

- **cambios en recuento de linfocitos.** Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuentos bajos de neutrófilos.** Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuentos bajos de glóbulos rojos.** Esto puede indicar que tiene anemia, lo cual puede hacerle sentir débil y cansado.

Su médico debe realizar rutinariamente ciertos análisis de hígado.

No debe recibir JANVAX si su recuento de linfocitos, de neutrófilos o de glóbulos rojos es demasiado bajo, o si sus análisis de hígado son demasiado altos.

Su médico puede parar su tratamiento con JANVAX por un período de tiempo, si es necesario, debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También puede haber cambios en otras pruebas de laboratorio, tales como sus niveles de colesterol en la sangre.

Su médico debe realizar análisis de sangre para verificar sus niveles de colesterol de 4 a 8 semanas después de que haya comenzado a tomar JANVAX y cuando sea necesario después de este tiempo. Los niveles de colesterol normales son importantes para la buena salud del corazón.

1. Qué es JANVAX y para qué se utiliza

JANVAX es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib.

JANVAX se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa
- espondilitis anquilosante
- artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y artritis psoriásica juvenil

Artritis reumatoide

JANVAX se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

JANVAX se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis reumatoide no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. JANVAX también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

Se ha demostrado que JANVAX reduce el dolor y la hinchazón de las articulaciones y mejora la capacidad de realizar las actividades diarias cuando se administra solo o junto con metotrexato.

Artritis psoriásica

JANVAX se utiliza para tratar a pacientes adultos con una afección llamada artritis psoriásica. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero se le administrará otro medicamento para tratar su artritis psoriásica. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera el medicamento, se le puede administrar JANVAX para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

JANVAX se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante

JANVAX se utiliza para tratar una afección llamada espondilitis anquilosante. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de la columna.

Si tiene espondilitis anquilosante, es posible que primero se le administren otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará JANVAX. JANVAX puede ayudar a reducir el dolor de espalda y mejorar

la función física. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias normales y mejorar así su calidad de vida.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. JANVAX se utiliza en pacientes adultos para reducir los signos y síntomas de la colitis ulcerosa si no ha respondido lo suficientemente bien o ha sido intolerante al tratamiento previo de la colitis ulcerosa.

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y artritis psoriásica juvenil

JANVAX se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones en pacientes de 2 años de edad y mayores.

JANVAX también se utiliza para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil, una afección que es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

JANVAX se puede utilizar en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis idiopática juvenil poliarticular o para la artritis psoriásica juvenil no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. JANVAX también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar JANVAX

No tome JANVAX

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa.
- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis.
- si está embarazada o en periodo de lactancia

Por favor, consulte a su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar JANVAX:

- si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o ampollas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado.

JANVAX**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil).
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien.
JANVAX puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección.
- si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con JANVAX y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento.
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica.
- si tiene problemas de hígado.
- si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando JANVAX. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con JANVAX y mientras esté tomando JANVAX.
- si tiene más de 65 años, si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer, y también si fuma actualmente o ha fumado en el pasado. JANVAX puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado cáncer de leucocitos, cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer (como cáncer de mama, piel, próstata y páncreas) en pacientes tratados con tofacitinib. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con JANVAX, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con JANVAX.
- si tiene un riesgo conocido de fracturas, por ejemplo, si tiene más de 65 años, es mujer o toma corticosteroides (por ejemplo, prednisona).
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando JANVAX.
- si tiene problemas de riñón.
- si ha tenido o le han diagnosticado diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso), úlceras estomacales o intestinales. Ver sección 4.
- si ha recibido recientemente o tiene planes de recibir una vacuna. Las personas que toman JANVAX no deberían recibir vacunas de microorganismos vivos atenuados. Si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. Antes de comenzar a tomar JANVAX, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta, colesterol alto, y también si fuma actualmente o ha fumado en el pasado.

Se han notificado casos de pacientes tratados con tofacitinib que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas y determinará si JANVAX es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas por desarrollar coágulos

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene sobrepeso importante, cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque al corazón (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor reciente, si utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus familiares cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma actualmente o ha fumado en el pasado, su médico puede decidir que JANVAX no es adecuado para usted.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o los brazos, dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas, o enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos mientras toma JANVAX, ya que éstos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cambios graves en la vista (visión borrosa, pérdida parcial o total de visión), ya que esto puede ser un signo de coágulos sanguíneos en los ojos.

Se han notificado casos de pacientes tratados con tofacitinib que han tenido un problema de corazón, incluido un infarto de miocardio. Su médico evaluará su riesgo para desarrollar un problema de corazón y determinará si JANVAX es adecuado para usted. Consulte a su médico inmediatamente si presenta signos y síntomas de infarto de miocardio, como dolor torácico grave u opresión (que puede extenderse a los brazos, mandíbula, cuello, espalda), dificultad para respirar, sudor frío, mareo o mareos repentinos.

Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar JANVAX, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).

No debe tomar JANVAX si su recuento de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o su recuento de glóbulos rojos es demasiado bajo. Si es necesario, su médico puede suspender su tratamiento con JANVAX para reducir el riesgo de infección (recuento de glóbulos blancos) o anemia (recuento de glóbulos rojos).

Su médico también puede realizar otras pruebas, por ejemplo, para controlar los niveles de colesterol en la sangre o vigilar el estado de su hígado. Su médico debe evaluar sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con JANVAX. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Consulte a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

Los pacientes de 65 años o mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, infarto de miocardio y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que JANVAX no es adecuado para usted.

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Pacientes asiáticos

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Consulte a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.

También puede tener un mayor riesgo de padecer determinados problemas pulmonares. Consulte a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

La seguridad y los beneficios de tofacitinib aún no se han establecido en pacientes menores de 2 años de edad.

Otros medicamentos y JANVAX

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los recetados y los vendidos sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. JANVAX y otros medicamentos pueden interactuar unos con otros, causando efectos secundarios.

Informe a su médico si tiene diabetes o está tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir que necesita menos medicamento antidiabético mientras toma tofacitinib.

Algunos medicamentos no deben tomarse con JANVAX. Si se toman con JANVAX, podrían alterar el nivel de JANVAX en su cuerpo, y la dosis de JANVAX podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de JANVAX con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral, la interleucina-17, la interleucina-12/interleucina-23, los antagonistas de las integrinas y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. Tomar JANVAX con estos medicamentos puede aumentar su riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

Pueden aparecer infecciones graves y fracturas con más frecuencia en personas que también toman corticosteroides (por ejemplo, prednisona).

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de éstos.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de ellos para mostrársela a su médico cuando le den un medicamento nuevo.

Embarazo y lactancia

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con JANVAX y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe usar JANVAX durante el embarazo. Consulte a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma JANVAX.

Si está tomando JANVAX y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con JANVAX.

Conducción y uso de máquinas

JANVAX no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

JANVAX contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

JANVAX contiene sodio

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

3. Cómo tomar JANVAX

Este medicamento se lo ha indicado y debe ser supervisado por un médico especialista que sabe cómo tratar su enfermedad.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, no se debe exceder la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

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

Su médico puede decidir suspender JANVAX si no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.

Colitis ulcerosa

La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Su médico puede decidir extender el tratamiento inicial de 10 mg dos veces al día otras 8 semanas más (16 semanas en total), seguido de 5 mg dos veces al día.

Su médico puede decidir suspender JANVAX si no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.

En el caso de pacientes que habían tomado previamente medicamentos biológicos para tratar la colitis ulcerosa (como los que bloquean la actividad del factor de necrosis tumoral en el cuerpo) y dichos medicamentos no funcionaron, el médico puede decidir aumentar su dosis de JANVAX a 10 mg dos veces al día si no responde adecuadamente a 5 mg dos veces al día. Su médico considerará los riesgos potenciales, incluido el desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas, y los posibles beneficios para usted. Su médico le dirá si esto le aplica a usted.

Si se interrumpe su tratamiento, su médico puede decidir reiniciarlo.

Uso en niños y adolescentes

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica juvenil

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día para pacientes ≥ 40 kg.

Intente tomar los comprimidos a la misma hora todos los días (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los comprimidos de tofacitinib se pueden triturar y tomar con agua.

Su médico puede reducir la dosis si tiene problemas de hígado o riñón, o si le recetan determinados medicamentos. Su médico también puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

JANVAX es para uso por vía oral. Puede tomar JANVAX con o sin alimentos.

Si toma más JANVAX del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, consulte inmediatamente a su médico o acuda de inmediato a la sala de emergencias más cercana.

Si olvidó tomar JANVAX

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual y continúe como antes.

Si interrumpe el tratamiento con JANVAX

No deje de tomar JANVAX sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Los efectos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica juvenil fueron consistentes con los observados en pacientes adultos con artritis reumatoide, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con artritis idiopática juvenil.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales. También se han notificado casos de cáncer de pulmón, cáncer de glóbulos blancos y de infarto de miocardio.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, consulte a su médico inmediatamente.

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen

- fiebre y escalofríos
- tos
- ampollas en la piel
- dolor de estómago
- dolor de cabeza persistente

Los signos de úlceras o perforaciones en el estómago (poco frecuentes) incluyen

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal
- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

Las úlceras en el estómago o intestino ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que están también en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).

Los signos de reacciones alérgicas (frecuencia no conocida) incluyen

- opresión en el pecho
- sibilancias
- mareo grave o sensación de vértigo

- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- urticaria (picazón y ronchas)

Los signos de coágulos sanguíneos en los pulmones, en las venas o en los ojos (poco frecuentes: tromboembolismo venoso) incluyen

- falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina
- dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda
- hinchazón de las piernas o los brazos
- dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas
- enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos
- cambios graves en la vista

Los signos de infarto de miocardio (poco frecuentes) incluyen

- dolor u opresión en el pecho (que pueden extenderse a los brazos, la mandíbula, el cuello y la espalda)
- dificultad al respirar
- sudor frío
- aturdimiento o mareos repentinos

Otros efectos adversos que se han observado con tofacitinib se enumeran a continuación.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), tos, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): cáncer de pulmón, tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), fiebre, fatiga (cansancio), aumento de peso, deshidratación, desgarro muscular, tendinitis (inflamación de los tendones), hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picazón, hígado

graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): infección de la sangre (sepsis), linfoma (cáncer de los glóbulos blancos), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones poco comunes, infección de las articulaciones, aumento de las enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), dolor en los músculos y articulaciones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis, infección de los tejidos blandos y la fascia (membrana que cubre diferentes partes del cuerpo).

En general, en artritis reumatoide se observaron menos efectos adversos cuando tofacitinib se administró solo que en combinación con metotrexato.

Consulte a su médico si tiene efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de JANVAX.

5. Conservación de JANVAX

- Conservar en su envase original. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster, en el envase o en la etiqueta. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

- No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos).
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de JANVAX.

No utilice JANVAX para una condición para la cual no haya sido recetado. No dé JANVAX a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Esta Guía resume la información más importante sobre JANVAX. Si desea más información, consulte a su médico.

JANVAX

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

6. Contenido del estuche y otra información

Cada estuche de **JANVAX** contiene 1 frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) blanco con tapa de polietileno con silica gel conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Que contiene JANVAX

La sustancia activa es Tofacitinib.

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de Tofacitinib* (como citrato de Tofacitinib).

Los demás componentes son lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio. Cubierta: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco.

*Equivalentes a 8,075 mg de citrato de Tofacitinib.

Como es JANVAX

JANVAX 5 mg comprimidos recubiertos con película son blancos y redondos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°59.257

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Silvina Gosis – Farmacéutica

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Última Actualización: Octubre 2022



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-12665513- VARIFARMA - inf pacientes- Certificado N59.257.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.28 21:21:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.28 21:21:29 -03:00



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE PROSPECTO

JANVAX

**TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Tofacitinib (como citrato)* 5 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. Cubierta: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

Equivalentes a 8,075 mg de citrato de Tofacitinib.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L04AA29.

Inmunosupresores selectivos.

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, ACONTECIMIENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES Y TROMBOSIS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con tofacitinib tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden resultar en hospitalización o muerte (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando concurrentemente inmunosupresores tales como metotrexato o corticoesteroides.

Si se produce una infección grave, interrumpa tofacitinib hasta que se haya controlado la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, la cual se puede presentar con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes deben hacerse una prueba de tuberculosis latente antes de tomar tofacitinib y durante el tratamiento. Debe iniciarse el tratamiento para la infección latente antes de tomar tofacitinib.
- Infecciones micóticas invasivas, incluidas la criptococosis y la pneumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales (incluido herpes zóster) y de otro tipo, debidas a patógenos oportunistas.

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib deben considerarse detenidamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

Debe monitorearse a los pacientes para ver si se producen indicios y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia (ver Advertencias y Precauciones).

MORTALIDAD

En un amplio estudio de seguridad posterior a la comercialización, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se comparó tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día con bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF) y se observó una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte cardiovascular súbita, con tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver Advertencias y Precauciones).

No se recomienda una dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se han producido neoplasias malignas, incluidos linfomas y tumores sólidos, en pacientes tratados con tofacitinib y otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK) utilizados para tratar afecciones inflamatorias. En pacientes con artritis reumatoide, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con bloqueantes del TNF (ver Advertencias y Precauciones).

Se observaron linfomas y cáncer de pulmón en una tasa mayor en pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide en comparación con los tratados con bloqueantes del TNF. Los pacientes que son fumadores actuales o pasados corren un riesgo adicional mayor.

Se ha observado trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr en una tasa más alta en pacientes con trasplante renal tratados con tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concurrentemente (ver Advertencias y Precauciones).

ACONTECIMIENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día, tuvieron una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), en comparación con los tratados con bloqueantes del TNF. Los pacientes que son fumadores actuales o pasados corren un riesgo adicional mayor. Suspenda tofacitinib en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular (ver Advertencias y Precauciones).

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

TROMBOSIS

Se han producido trombosis, incluida embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial en pacientes tratados con tofacitinib y otros inhibidores de la Janus quinasa utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con bloqueantes del TNF tuvieron un aumento observado en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Evite tofacitinib en pacientes en riesgo. Suspenda el tratamiento con tofacitinib y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de tromboes..

INDICACIONES

Artritis Reumatoide (AR)

JANVAX en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado.

Artritis Psoriásica (APs)

JANVAX en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con un DMARD.

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

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

TOFACITINIB

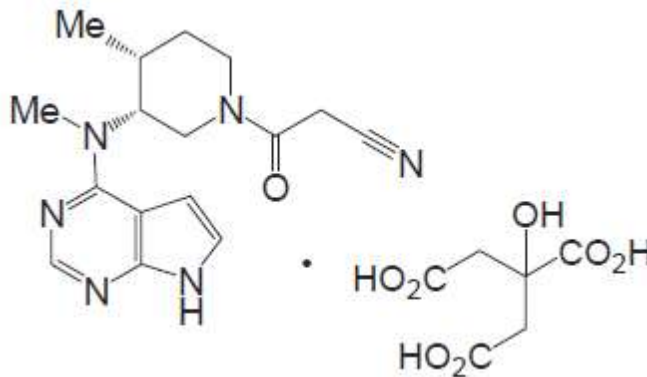
TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. El citrato de Tofacitinib es un polvo blanco o blanquecino con el siguiente nombre químico: (3R,4R)-4-metilo-3-(metilo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-4-ilaminio)-β-oxo-1-piperidinapropanonitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es de 2.9 mg/mL. El citrato de Tofacitinib posee un peso molecular de 504.5 Daltons (o 312.4 Daltons como la base libre de Tofacitinib) y una fórmula molecular de C₁₆H₂₀N₆O·C₆H₈O₇. La estructura química del citrato de Tofacitinib es:



Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de de la familia de las cinasas de Janus (JAK). Las JAKs son enzimas intracelulares que transmiten señales producidas por las interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular, para influenciar los procesos celulares de la hematopoyesis y la función de las células inmunes. En cuanto a la vía de señalización, las JAKs fosforilizan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STATs, por sus siglas en inglés), los cuales modulan la actividad intracelular, incluida la expresión genética. Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAKs, evitando la fosforilización y activación de los STATs. Las enzimas JAK transmiten la señal de citoquina por medio del emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). 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

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se asoció con reducciones dependientes de la dosis de células letales naturales NK (*natural killer*) en circulación CD16/56+, con reducciones máximas estimadas, producidas aproximadamente a las 8-10 semanas después del inicio de la terapia. Estos cambios generalmente se resuelven dentro de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en el recuento de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver Posología y Modo de administración para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide 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 artritis reumatoide, se observaron reducciones rápidas de la proteína C-reactiva en suero (CRP, por sus siglas en inglés) que se mantuvieron durante el tratamiento. Los cambios en CRP observados con el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente dentro de 2 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, lo cual indica una mayor duración de actividad farmacodinámica, en comparación con la media vida farmacocinética.

Estudios con vacunas

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

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de tofacitinib, se logran concentraciones máximas de plasma dentro de 0.5-1 hora; la media vida de eliminación es de ~3 horas y se observó un aumento proporcional a la dosis en exposición sistémica en el rango de dosis terapéutica. Se logran concentraciones de equilibrio en 24-48 horas con una acumulación insignificante, luego de la administración dos veces al día.

Absorción

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 74%. La coadministración de tofacitinib con una comida alta en grasas no dio como resultado cambios en el área bajo la curva (ABC), mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 32%. En ensayos clínicos, se administró tofacitinib sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. El enlace a proteínas plasmáticas del tofacitinib es de ~40%. Tofacitinib se enlaza predominantemente a la albúmina y no parece enlazarse a la α 1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de eliminación para tofacitinib son aproximadamente de un 70% de metabolismo hepático y de un 30% de excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución pequeña de CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radiactividad circulante total estuvo causada por el tofacitinib sin cambios, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno de los cuales causó 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

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Farmacocinética en poblaciones de 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 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 del 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_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el ABC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

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

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tuvieron un ABC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal (ver Posología y Modo de administración). 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% (intervalo de confianza [IC] del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los estudios clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver Posología y Modo de administración).

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 estudios clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Población pediátrica

Farmacocinética en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

El análisis farmacocinético poblacional basado en los resultados de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día y la dosis equivalente en función del peso de tofacitinib solución oral dos veces al día mostró que tanto el aclaramiento como el volumen de distribución de tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJ. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib (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%.

Interacciones farmacológicas

Potencial de tofacitinib de ejercer Influencia en la farmacocinética de otros medicamentos

Tofacitinib no inhibe significativamente ni induce la actividad de los principales CYPs metabolizadores de medicamentos en los humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las uridina 5'difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs) (UGT 1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

La administración concomitante de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas. En pacientes con artritis reumatoide, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de metotrexato una vez por semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de metotrexato no justifica el ajuste de la dosis individualizada de metotrexato.

Potencial de que otros medicamentos ejerzan influencia en la farmacocinética de tofacitinib

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Puesto que el tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, es probable la interacción con otros medicamentos que inhiben o inducen 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). Los inhibidores de CYP2C19 solo o de la glicoproteína P probablemente no alterarán sustancialmente la farmacocinética del 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 (ver Interacciones Medicamentosas). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de metotrexato una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide.

Influencia potencial de tofacitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 o 3 veces la exposición clínica de tofacitinib (ABC libe 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.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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.

Se evaluó el potencial carcinogénico de tofacitinib en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas. Tofacitinib, en niveles de exposición aproximadamente 38 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 19 veces de 10 mg dos veces al día no resultó carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Sprague-Dawley, tofacitinib causó tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos: 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. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib en el desarrollo óseo ni en machos ni hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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.

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día, y no debe excederse. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre en combinación con metotrexato.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

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

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, se puede considerar tofacitinib 10 mg por vía oral dos veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a tofacitinib 5 mg dos veces al día y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF). Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible. Se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

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

Reinicio de tratamiento en CU

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

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

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

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

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 1: Dosis de tofacitinib para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y artritis psoriásica juvenil desde los dos años de edad

Posología

Peso \geq 40.

Dosis: 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día

Pacientes pediátricos con un peso < 40 Kg no está indicado el uso de comprimidos 5 mg.

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, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver Advertencias y Precauciones).

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

Tabla 2. Recuento absoluto de linfocitos bajo

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 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes adultos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³. No se recomienda comenzar el

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

tratamiento en pacientes pediátricos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.200 células/mm³.

Tabla 3. Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 4. Valor de hemoglobina bajo

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:



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Interrupción del tratamiento en la EA

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. Ver sección Advertencias y Precauciones sobre el uso en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Tabla 5. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

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



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Insuficiencia renal

Tabla 6. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de 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.
Severa (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 severa 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 (p.ej., colitis ulcerosa). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o algún otro componente del producto
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia

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 metotrexato 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.

Infecciones graves

Se han informado infecciones graves y a veces letales, debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas, en pacientes que reciben tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver Reacciones Adversas). Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

No se debe comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar tofacitinib en pacientes:

- con infecciones recurrentes
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista
- que han residido o viajado a áreas de micosis endémicas; o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos para infecciones.

Debe monitorearse estrechamente a los pacientes para ver si se producen signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib. Debe

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

interrumpirse tofacitinib si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con tofacitinib debe someterse rápidamente a pruebas completas de diagnóstico para un paciente con inmunidad comprometida; debe iniciarse la terapia antimicrobiana adecuada y el paciente debe ser monitoreado detalladamente.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver Reacciones Adversas). 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 ser más alto con el aumento en el grado de linfopenia y se debe prestar consideración a los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección del paciente individual. Los criterios de discontinuación y monitorización para linfopenia se incluyen en Posología y Modo de Administración.

Tuberculosis

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Los pacientes deben someterse a evaluaciones y pruebas para infecciones latentes o activas antes de iniciar el tratamiento y según las guías aplicables durante la administración de tofacitinib.

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

También debe considerarse el tratamiento anti-tuberculosis antes de la administración de tofacitinib en pacientes con un historial de tuberculosis latente o activa, en los cuales no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente, pero que tienen factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de tuberculosis para asistir en la decisión de si iniciar el tratamiento anti-tuberculosis es lo apropiado para ese paciente específico.

Debe monitorearse a los pacientes para el desarrollo de indicios y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia.

Reactivación Viral

Se observó la reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus herpes (ej.: herpes zóster), en estudios 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

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se deben llevar a cabo pruebas para la detección de hepatitis viral según las pautas clínicas antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida muerte súbita CV, en comparación con los tratados con bloqueantes del TNF, en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización. La tasa de incidencia de mortalidad por todas las causas por 100 pacientes-año fue de 0,88 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, 1,23 para tofacitinib 10 mg dos veces al día y 0,69 para bloqueantes del TNF. Se deben considerar los beneficios y riesgos para el paciente individual antes de iniciar o continuar el tratamiento con tofacitinib.

No se recomienda una dosis de tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante (ver Posología y Modo de administración).

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, use tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr/mantener la respuesta terapéutica.

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 post autorización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Reacciones Adversas). 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 solo 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 post autorización 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 (ver Reacciones Adversas).

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 (p. ej., 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 han informado cáncer de piel no-melanoma (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 examinar la piel periódicamente en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de la piel.

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 post autorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con 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 $\geq 2 \times$ límite superior normal (LSN) en comparación con aquellos con un nivel de dímero D $< 2 \times$ 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 redujo significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D $\geq 2 \times$ LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30% de 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),

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad ($IMC \geq 30$), 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 del dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es $\geq 2 \times LSN$, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib.

Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y discontinuar el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Trombosis venosa retiniana

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (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 reportado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con tofacitinib, aunque se desconoce la función de la inhibición de JAK en estos eventos.

Debe utilizarse tofacitinib con precaución en pacientes que pueden correr un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (ej.: 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 la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver Reacciones Adversas).

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.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, algunos eventos fueron graves. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con tofacitinib.

Anomalías de Laboratorio

Anomalías de los linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Los recuentos de linfocitos inferiores a 750 glóbulos/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones graves.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (inferior a 750 glóbulos/mm³). No se recomienda continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que desarrollen un recuento absoluto confirmado de linfocitos inferior a 750 glóbulos/mm³.

Monitoree los recuentos de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de linfocitos ver Posología y Modo de administración.

Neutropenia

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con una mayor incidencia de neutropenia (inferior a 2.000 glóbulos/mm³) en comparación con el placebo.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes adultos con un RAN inferior a 1.000 glóbulos/mm³ y en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1.200 glóbulos/mm³.

Se debe monitorear los recuentos de neutrófilos (RAN) al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en el RAN ver Posología y Modo de administración.

Hemoglobina

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes adultos con un nivel bajo de hemoglobina inferior a 9 g/dl y en pacientes pediátricos con un valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl.

Se debe monitorear el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de la hemoglobina ver Posología y Modo de administración.

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se ha asociado el tratamiento con tofacitinib con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.

Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda el monitoreo de rutina de pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier elevación de las enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática causada por medicamentos. Si se sospecha lesión hepática causada por medicamentos, debe interrumpirse la administración de tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Elevaciones de Lípidos

Se ha asociado el tratamiento con tofacitinib con aumentos en los parámetros de lípidos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se observaron, por lo general, los efectos máximos dentro de las 6 semanas de tratamiento.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en las 8 semanas siguientes de haber iniciado el tratamiento con tofacitinib. Los pacientes deben tratarse según las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. El aumento del colesterol total y colesterol LDL relacionado con tofacitinib puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

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

Vacunas

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

La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más DMARD 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

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.

Lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La tabla 7 incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administra concomitantemente con tofacitinib e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.

Tabla 7. Interacciones clínicas relevantes que afectan a tofacitinib cuando se administra conjuntamente con otras drogas

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a tofacitinib
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de tofacitinib (ver Posología y Modo de administración)
Inhibidores moderados de CYP3A4 administrados conjuntamente con inhibidores potentes de CYP2C19 (por ejemplo: fluconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a tofacitinib
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de tofacitinib (ver Posología y Modo de administración)
Inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: rifampicina)	
Impacto clínico	Disminución de la exposición a tofacitinib y puede resultar en pérdida o reducción de la respuesta clínica
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con tofacitinib
Medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
Impacto clínico	Riesgo de inmunosupresión adicional; no se ha estudiado la administración concomitante de DMARDs biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa o AIJcp.
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con tofacitinib (ver Indicaciones)

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

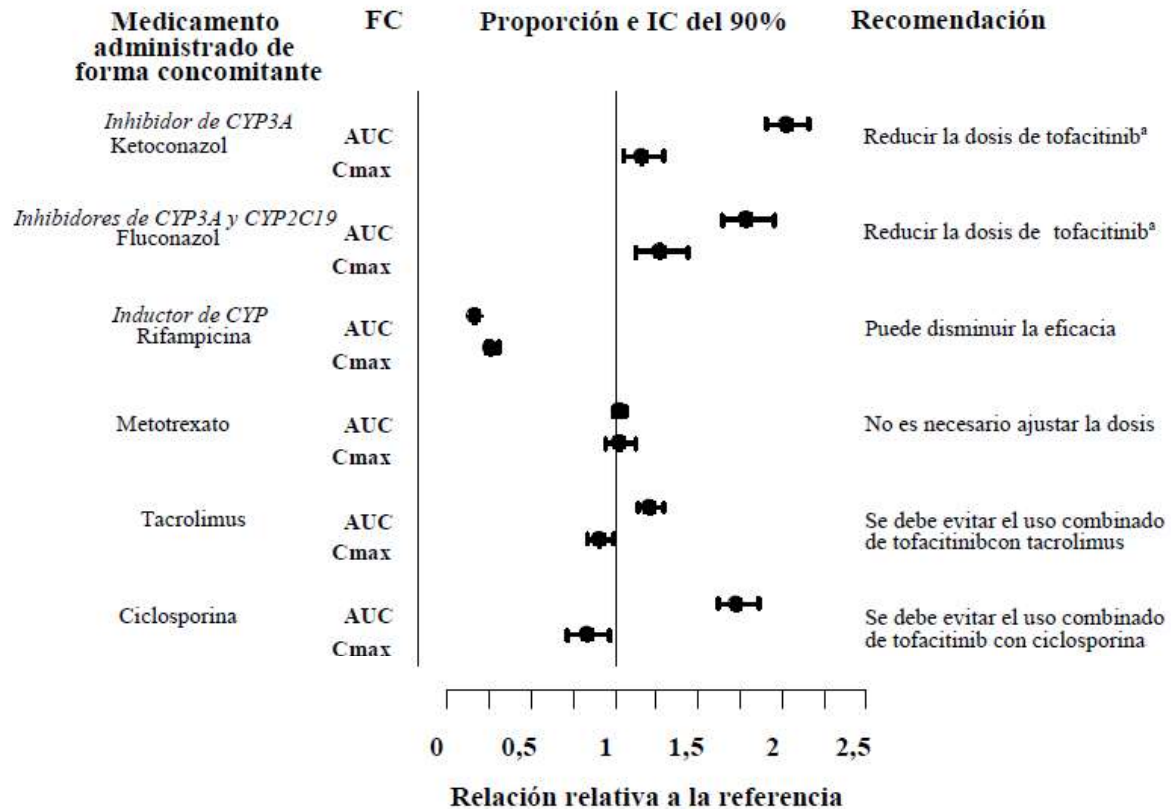


VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



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

^a La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día. La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día (ver Posología y Modo de administración).

Influencia potencial de tofacitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

La administración concomitante de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética 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 metotrexato una vez por semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de metotrexato no justifica el ajuste de la dosis individualizada de metotrexato.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

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

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

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 (ver Toxicología No Clínica) Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

Fertilidad

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

Uso pediátrico

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 (p.ej., colitis ulcerosa). No se dispone de datos.

Uso en 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. 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 (ver Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia Renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un ABC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente,

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 estudios clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe reducirse. 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 severa deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

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 estudios 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.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) la dosis debe reducirse. 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.

Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Resumen del perfil de seguridadArtritis Reumatoide

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver Advertencias y Precauciones). En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía (1,7%), herpes zóster (0,6%), infección del tracto urinario (0,4%), celulitis (0,4%), diverticulitis (0,3%) y apendicitis (0,2%). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado 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 metotrexato 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 en los ensayos doble ciego controlados con placebo o metotrexato fue del 3,8% para los pacientes que tomaban 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 al día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgia.

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

TOFACITINIB
**TOFACITINIB 5 MG
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs, EA y CU, y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Bacteriemia Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Fascitis necrosante Encefalitis Bacteriemia estafilocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y		Cáncer de pulmón Cáncer de piel no melanoma	Linfoma		



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pólipos)					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Anemia	Leucopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos hepato biliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Gamma-glutamil-transferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinofosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

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



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF. 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

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

Infecciones generales

Artritis reumatoide

En los ensayos clínicos controlados en fase 3, el porcentaje de infecciones durante los 0 a 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 DMARD, el porcentaje de infecciones

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib más DMARD, 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 DMARD (un total de 559 pacientes).

Las infecciones reportadas 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 (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con DMARD (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Infecciones graves



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Artritis reumatoide

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

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 DMARD 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 DMARD.

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, celulitis, herpes zóster, infecciones urinarias, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver Advertencias y Precauciones).

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

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

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR, 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 (ver Advertencias y Precauciones).

Infecciones graves en un estudio de seguridad observacional post autorización

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los datos de un estudio de seguridad observacional post autorización que evaluó tofacitinib en pacientes con AR procedentes de un registro (US Corrona) mostraron una tasa de incidencia numéricamente más alta de infecciones graves con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día que con el comprimido recubierto con película de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas brutas de incidencia (IC del 95%) (es decir, sin ajustar por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses después del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año en los grupos de comprimidos de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y comprimidos recubiertos con película de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgo (*Hazard Ratio*) no ajustado fue 1,30 (IC del 95%: 0,67; 2,50) a los 12 meses y 1,93 (IC del 95%: 1,15; 3,24) a los 36 meses para la dosis de 11 mg de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg recubierta con película dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con acontecimientos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y un tiempo de seguimiento limitado.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más DMARD biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver Advertencias y Precauciones).

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

Infarto de miocardio

Artritis reumatoide

En un estudio post autorización de seguridad 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



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pocos infartos de miocardio mortales con tasas similares en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Advertencias y Precauciones). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1.500 pacientes durante 3 años.

Tumores malignos excepto CPNM

Artritis reumatoide

En un estudio post autorización de seguridad 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 (ver Advertencias y Precauciones). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

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

Alteraciones de laboratorio

Linfopenia

En los ensayos clínicos controlados de AR, se produjeron reducciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos (RAL) por debajo de 500 glóbulos/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 glóbulos/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 glóbulos/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 glóbulos/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 recuentos de linfocitos confirmados inferiores a 750 glóbulos/mm³ estuvieron asociados con una incidencia mayor de infecciones graves (ver Advertencias y Precauciones).

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.

Neutropenia

En los ensayos clínicos controlados de AR, se produjeron reducciones confirmadas en el RAN inferiores a 1.000 glóbulos/mm³ en el 0,08% de los pacientes con la dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

No se produjeron reducciones confirmadas de RAN inferiores a 500 glóbulos/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, el patrón y la incidencia de reducciones confirmadas en el RAN permanecieron consistentes con lo que se había visto en los ensayos clínicos controlados (ver Advertencias y Precauciones).

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

Plaquetas

Los pacientes en los estudios clínicos controlados en fase 3 (AR, APs, EA y CU) debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ para ser elegibles para la inclusión; por tanto, no hay información disponible de pacientes con un recuento de plaquetas < 100.000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

Elevaciones de enzimas hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas superiores al triple del límite superior normal (3 x LSN) en pacientes con AR. En aquellos pacientes con elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de DMARD concurrente, la interrupción de tofacitinib, o la reducción de la dosis de tofacitinib, dio como resultado la reducción o 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 metotrexato 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 metotrexato 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 DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo, tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos ensayos, se observaron elevaciones de AST superiores a 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

En los estudios de extensión a largo plazo de AR, con tratamiento de base con DMARD, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,8% y 1,6% de los

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% en ambos grupos tratados con tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En un estudio de seguridad post autorización 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, 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.

Elevaciones de lípidos

El aumento en los parámetros de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluó por primera vez un 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 permanecieron estables después.

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

- La media de colesterol LDL aumentó en un 15% en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 20% en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentó 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.
- La media de colesterol HDL aumentó en un 17% en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 18% en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentó 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 ensayo clínico controlado de AR, las elevaciones en colesterol LDL y ApoB se redujeron a los niveles anteriores al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de lípidos fueron compatible con lo que fue observado en los ensayos clínicos controlados.

En un estudio de seguridad post autorización 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, los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio del estudio hasta los 24 meses se resumen a continuación:

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- 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.

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. Metotrexato fue el DMARD sintético convencional utilizado en combinación con mayor frecuencia (en el Día 1, 156 de 157 pacientes con DMARD sintético convencional tomaron metotrexato). No hay datos suficientes sobre el perfil de seguridad de tofacitinib utilizado en combinación con otros DMARD sintéticos convencionales.

Infecciones

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

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

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

Eventos hepáticos

Los pacientes del estudio pivotal de AIJ debían tener niveles de AST y ALT inferiores a 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) para ser elegibles para el reclutamiento. En la población de seguridad integrada, hubo 2 pacientes con aumentos de ALT \geq 3 veces el

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

LSN en 2 visitas consecutivas. Ninguno de los eventos cumplió con los criterios de la Ley de Hy. Ambos pacientes estaban en tratamiento con metotrexato y ambos eventos se resolvieron después de la interrupción de metotrexato y la suspensión permanente de tofacitinib.

Exámenes de laboratorio

Los cambios en las pruebas de laboratorio en pacientes con AIJ en el programa de desarrollo clínico fueron consistentes con los observados en pacientes adultos con AR. Los pacientes del estudio pivotal de AIJ debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ para ser elegibles para el reclutamiento, por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con AIJ con un recuento de plaquetas < 100.000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis con tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas. 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 los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Presentación

Frasco polietileno de alta densidad (PEAD) blanco con tapa de polietileno con silica gel conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No: 59.257

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Octubre 2022



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-12665513- VARIFARMA - Prospecto - Certificado N59.257

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.28 21:21:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.28 21:21:19 -03:00