



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-8231-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 3 de Noviembre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000096-20-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000096-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial INTRART y nombre/s genérico/s TOFACITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF. ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2020 15:47:38, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2020 15:47:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 11/09/2020 11:49:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 28/09/2020 15:47:38 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 26/08/2020 09:55:28 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000096-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.11.03 15:02:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.03 15:03:34 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**INTRART®  
TOFACITINIB 5 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:**

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

\*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

\*\* Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INTRART®?

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Además de este prospecto, su médico también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene importante información de seguridad que necesita conocer antes de tomar **INTRART®** y durante el tratamiento con **INTRART®**. Mantenga esta tarjeta de información para el paciente con usted.

### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **INTRART®** y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **INTRART®**?
3. ¿Cómo tomar **INTRART®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **INTRART®**
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿Qué es **INTRART®** y para que se utiliza?

**INTRART®** es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa en quienes el metotrexato no fue eficaz o no ha sido tolerado.

**INTRART®** es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis psoriásica en quienes el metotrexato o medicamentos similares denominados antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARDS por sus siglas en inglés) no fueron eficaces o no fueron tolerados

**INTRART®** se utiliza para reducir los signos y síntomas de la colitis ulcerosa si no ha respondido lo suficientemente bien o ha sido tolerante al tratamiento previo de la colitis ulcerosa.

Se desconoce si **INTRART®** es seguro y eficaz en personas con hepatitis B o C.

**INTRART®** no se recomienda para personas con problemas hepáticos graves.  
Se desconoce si **INTRART®** es seguro y efectivo en niños.

## **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTRART®?**

¿Quiénes no deben tomar **INTRART®**?

- Si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- 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 (cicatrices en el hígado)
- Si está embarazada o en período de lactancia

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

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o antes de empezar a tomar **INTRART®**:

- 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 llagas 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
- 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. **INTRART®** 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 **INTRART®** y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento

- Si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- Si tiene problemas en el hígado
- Si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando **INTRART®**. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con **INTRART®** y mientras esté tomando **INTRART®**
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. **INTRART®** puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con **INTRART®**. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **INTRART®**, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con **INTRART®**
- Si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando **INTRART®**
- Si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos
- Si tiene problemas renales
- Si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma **INTRART®**. Antes de comenzar a tomar **INTRART®**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- Si padece problemas del corazón, presión arterial alta o colesterol alto

Se han notificado casos de pacientes tratados con **INTRART®** 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 **INTRART®** es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas de desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene un sobrepeso importante, si tiene cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque cardíaco (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que **INTRART®** 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 **INTRART®**, ya que estos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

#### Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar **INTRART®**, 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 **INTRART®** 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 **INTRART®** 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 **INTRART®**. 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. Informe a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

#### **Pacientes asiáticos**

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

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

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de **INTRART®** en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y los beneficios de **INTRART®** en niños aún no se han establecido.

#### **Otros medicamentos y INTRART®**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.



Algunos medicamentos no deben tomarse con **INTRART®**. Si se toman con **INTRART®**, podrían alterar el nivel de **INTRART®** en su cuerpo, y la dosis de **INTRART®** podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos (tomados por vía oral) 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 **INTRART®** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de **INTRART®** con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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 **INTRART®** durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma **INTRART®**.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

**INTRART®** no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **3. ¿Cómo tomar INTRART®?**

Este medicamento se lo ha facilitado y supervisado 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 reumatoidea**

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

#### **Artritis psoriásica**

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

#### **Colitis ulcerosa**

- La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.
- 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 **INTRART®** si **INTRART®** 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 **INTRART®** 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.

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.

**INTRART®** es para uso por vía oral. Puede tomar **INTRART®** con o sin alimentos.

#### **Si toma más INTRART® del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debe, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

**Si olvidó tomar INTRART®**

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 INTRART®**

No deje de tomar **INTRART®** sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte 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.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe 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 (prurito y habones)

**Los signos de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas (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

**Otros efectos adversos que se han observado con INTRART® 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 (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), 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): tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes

labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, desgarramiento muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, 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, picor, 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), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis.

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

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. "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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de INTRART®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos)

**6. Contenido del envase e información adicional**

**INTRART®** se presenta en envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

**“Mantener fuera del alcance de los niños”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado y acondicionado en:**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción  
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

“Fecha de revisión última.....”

Nota: Igual texto para la presentación de 30 y 60 comprimido:



ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Informe firma conjunta**

**Número:** IF-2020-51778392-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 6 de Agosto de 2020

**Referencia:** EX-2020-26172504- -APN-DGA#ANMAT

---

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX -2020-26172504

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: TOFACITINIB/ INTRART

Lab.: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Cítese a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de INTRART / TOFACITINIB.

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido, pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 5 de agosto de 2020

## INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de INTRART presentado por expediente EX2020-26172504 de orden 14 fs.:3-122 y de fs.:147-183 con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: INTRART

Ingrediente farmacéutico activo: TOFACITINIB.

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.

Nº Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Concentración: 5 mg

Indicación propuesta: Según expediente 1-47-2000-96-20-1

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina.

Vía de administración: Vía oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda/tromboembolismo de pulmón).
- Infecciones graves y otras infecciones importantes
- Reactivación viral
- Cáncer de piel no melanoma
- Anomalia de laboratorio-Anomalia en los linfocitos



- Anomalias de laboratorio- neutropenia
- Anomalias de laboratorio- Anemia
- Anomalias de laboratorio- elevación de los lípidos
- Anomalias de laboratorio- elevación de las enzimas hepáticas
- Hipersensibilidad
- Trastorno del metabolismo y nutrición
- Trastornos psiquiátricos
- Trastornos del sistema nervioso
- Trastornos vasculares
- Trastornos del sistema respiratorio
- Trastornos gastrointestinales
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético.
- Elevación de la transaminasa y potencial de lesión hepática inducida por fármacos

#### Riesgos potenciales importantes

- Tuberculosis
- Neoplasias malignas y trastornos mieloproliferativos
- Riesgos cardiovasculares
- Perforaciones gastrointestinales.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Vacunas.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Aumento de la inmunosupresión cuando al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores, incluido agentes de depleción de linfocitos B.
- Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Reumatoidea o artritis psoriasica.
- Aumento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado CYP3A4 e inhibidores CYP2C19.
- Aumento de incidencia de severidad de efectos adversos en personas mayores.

## Información faltante

- Uso en pacientes pediátricos.
- Efecto en el feto y en el embarazo.
- Uso durante la lactancia.
- Efecto sobre la eficacia de las vacunas a virus vivo y atenuado.
- Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa
- Uso en pacientes con evidencia de Hepatitis B o C
- Uso en pacientes con transaminasas elevadas
- Uso en pacientes con neoplasias malignas.

## Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

### 1) Actividades de Farmacovigilancia

#### a) Farmacovigilancia de Rutina

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., a través del Responsable de Farmacovigilancia, lleva adelante las siguientes acciones de Farmacovigilancia de rutina:

Notificaciones espontáneas: todas las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas ocurridas en Argentina recibidas, son registradas por el laboratorio y comunicadas al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información en caso de tratarse de un efecto adverso serio; en caso de muerte o amenaza de vida, la notificación se realiza dentro de los 7 días corridos. Las notificaciones de efectos no serios se envían por vía electrónica de manera bimestral.

Búsquedas bibliográficas: seguimiento de la bibliografía científica nacional e internacional, con el objeto de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas.

Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS o PSUR): el laboratorio presenta un informe al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT donde se incluyen todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales recibidas. El mismo se presenta en forma periódica, de acuerdo a los plazos previstos internacionalmente. Además de las reacciones adversas recibidas, dicho informe contiene también la siguiente información:

- Historia de la especialidad medicinal desde su registro.
- Unidades vendidas y estimación de pacientes expuestos.
- Notificación de desvíos de calidad, faltas de eficacia, reclamos de pacientes, alertas, recalls, etc.
- Existencia de un Plan de Gestión de Riesgos.

- Modificaciones en la información de seguridad o en los prospectos

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

Guía para prescriptores.

Lista de verificación de inicio de tratamiento

Lista de verificación de mantenimiento de tratamiento

Tarjeta de información para pacientes

COMENTARIO: Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – INAME

Buenos Aires, 6 de agosto de 2020

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.06 11:58:21 -03:00

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.06 16:46:29 -03:00

Rosario Vicente  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.06 22:43:21 -03:00

Nelida Agustina Bisio  
Analista técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## PLAN DE GESTION DE RIESGO: INTRART®

### Información del producto

<b>Nombre comercial</b>	INTRART®
<b>Ingrediente (s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)</b>	Tofacitinib
<b>Grupo farmacoterapéutico (Código ATC)</b>	L04AA29 - Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos
<b>Nombre del Titular de Autorización del Registro (TAR)</b>	Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
<b>Fecha y primer país de lanzamiento</b>	No corresponde
<b>Países en los que se comercializa actualmente</b>	No corresponde
<b>Fecha de presentación del PGR</b>	16/04/2020
<b>Versión nº</b>	01

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

<p><b>Indicación(es) (aprobada y/o propuesta)</b></p>	<p>INTRART® en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. INTRART® puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.</p> <p>INTRART® en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).</p> <p>INTRART® 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.</p>
<p><b>Posología (aprobada y/o propuesta)</b></p>	<p>INTRART® se administra por vía oral con o sin alimentos.</p> <p><b>Dosis en artritis reumatoide:</b> La dosis recomendada de INTRART® es 5 mg dos veces al día.</p> <p><b>Dosis en artritis psoriásica:</b> La dosis recomendada de INTRART® es 5 mg dos veces al día.</p> <p><b>Dosis en colitis ulcerosa:</b> La dosis recomendada de INTRART® es 10 mg dos veces al día durante 8 semanas (inducción) y de 5 mg dos veces al día como mantenimiento.</p>
<p><b>Forma farmacéutica y concentración(es)</b></p>	<p>Comprimidos Recubiertos Tofacitinib 5 mg</p>

## **1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO**

### **1.1. Preclínico**

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

#### **1.1.1. Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos**

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del espermatozoide o la concentración de espermatozoides.

Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

### Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche humana. No se debe excluir el riesgo para los niños que amamantan. Tofacitinib fue excretado en la leche de las ratas lactantes. Como medida de precaución el uso de tofacitinib durante la lactancia está contraindicado.

### Embarazo

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que afecta el parto y el desarrollo peri / postnatal. Como medida precautoria, está contraindicado el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas.

### Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios formales del efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib perjudica la fertilidad femenina pero no la fertilidad masculina en ratas.

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.

Problema de seguridad (a partir de los estudios pre-clínicos)	Relevancia para el uso humano
Infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes	Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales en el sistema inmune.
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.	Sin relevancia
Tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra	Como medida de precaución está contraindicado utilizar tofacitinib durante el embarazo. Se advierte a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas tras finalizarlo.
Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes.	Como medida de precaución está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.



## 1.2. Clínico

### 1.2.1. Limitaciones de la base de datos de seguridad

#### 1.2.1.1. Exposición en ensayos clínicos

##### **Reactivación viral**

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

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con artritis reumatoide prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

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

##### **Pruebas Analíticas**

###### Linfocitos

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm<sup>3</sup> se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

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

### Neutrófilos

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

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

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

### Análisis de enzimas hepáticas

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

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

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

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

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

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

En los estudios clínicos de AR

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

### Lípidos

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Estudio con vacunas**

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

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados, 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 medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna.

#### **1.2.1.2. Exposición post-comercialización**

No corresponde

### 1.2.2. Poblaciones no estudiadas en fases pre-autorización

#### **Mujeres embarazadas**

No existen estudios adecuados y bien controlados 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/posnatal.

#### **Empleo en pediatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños (0 – >18 años).

#### **Empleo en ancianos**

Los estudios realizados con artritis reumatoide se llevaron a cabo con pacientes que tenían 65 años de edad o más, incluyendo algunos pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones serias, entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores, fue superior a la de las que tenían menos de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla.

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con 65 años o más. Hay datos limitados en pacientes de 75 años o más.

#### **Insuficiencia hepática**

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Tofacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

#### **Insuficiencia renal**

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa. En los estudios clínicos, no se ha evaluado tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide con valores iniciales de depuración de creatinina menores a 30 ml/min.

Los pacientes con insuficiencia renal severa deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

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

normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).

### 1.2.3. Reacciones adversas

#### Artritis reumatoide

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, *Coccidioidomycosis*).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

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

En los estudios clínicos de fase 3, las infecciones notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (3,7 % y 3,2% respectivamente).

Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

#### Artritis psoriásica

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

### Colitis Ulcerosa

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

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

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

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.

#### **1.2.3.1. Nueva información de seguridad desde la última presentación del PGR (para los documentos actualizados)**

No corresponde

#### **1.2.3.2. Descripción de los riesgos identificados y potenciales importantes**

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Tromboembolismo venoso (TEV)</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	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.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes que hayan padecido previamente TEV, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, pacientes que se encuentren inmobilizados, pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento), pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes, obesidad, hipertensión y tabaquismo.
Mecanismos posibles	-

Posibilidad de ser evitado	Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Se debe examinar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Infecciones graves y otras infecciones importantes.</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se han informado infecciones graves, y en ocasiones mortales, debido a bacterias, micobacterias, hongos invasores, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con AR que recibieron tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia. Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predisuestos a infecciones.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	Se revisaron datos provenientes del programa de artritis reumatoide (estudios clínicos de fase 2, 3 y datos de largo plazo) Las infecciones oportunistas fueron definidas como: infecciones micobacterianas, micóticas, herpes zoster multidermatómico y otras infecciones virales ligadas a la inmunosupresión. Se identificaron 60 infecciones oportunistas entre 5671 sujetos, todas en pacientes tratados con tofacitinib. TB (IR crudo 0.21, IC 95% de (0.14 a 0.30)) fue la IO más común (n=26). La media del tiempo entre el inicio del fármaco y el diagnóstico fue de 64 semanas (rango 15-161 semanas). 21 casos (81%) ocurrieron en países donde hay un antecedente alto de TB y el rango de incidencia varió con el contexto regional. El rango de incidencia bajo: 0.02 (0.003 a 0.15), medio 0.08 (0.03 a 0.21) y alto 0.75 (0.49 a 1.15) en estudios de fase 3, 263 pacientes fueron diagnosticados con infección latente por TB y fueron tratados con con isoniazida y tofacitinib simultáneamente, ninguno de ellos fueron diagnosticados con TB. Por otras IO además de TB, 34 eventos fueron reportados (RI crudo 0.25 (95% IC 0.18 a 0.36) <sup>1</sup>



Factores / grupos de riesgo	Los factores de riesgo/grupos incluyen a pacientes que son diabéticos, pacientes que utilizan otros medicamentos junto a tofacitinib que suprimen el sistema inmune (incluyendo corticosteroides), pacientes con recuentos bajos de linfocitos absolutos en la sangre y pacientes de ciertos países asiáticos. Pacientes que hayan residido, viajado o hayan sido expuestos a tuberculosis
Mecanismos posibles	La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tale con metotrexato o corticosteroides.
Posibilidad de ser evitado	Antes de usar tofacitinib y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de tofacitinib. Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente, con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista, que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis, que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer infecciones. Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con tofacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunosuprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente.
Fuente de la evidencia	Datos de estudios clínicos RCP Xeljanz – Pfizer 1 Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: <a href="https://ard.bmj.com/content/75/6/1133.full">https://ard.bmj.com/content/75/6/1133.full</a>

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Reactivación viral</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes. El riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con tofacitinib y parece ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib en Japón y Corea, pacientes con RAL inferior a 1000 células/mm <sup>3</sup> , pacientes con AR prolongada que han sido tratados anteriormente con dos o más fármacos de la enfermedad (FARME) biológicos. Se desconoce el impacto de tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyeron de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B y C.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un alto riesgo de contraer herpes zoster. En un estudio clínico se trató de determinar si el tratamiento con tofacitinib aumenta el riesgo de herpes zoster en pacientes con AR. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943354">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943354</a>
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Cáncer de piel No-Melanoma</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se ha reportado cáncer de piel no melanoma, en pacientes tratados con tofacitinib.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que posean mayor riesgo de cáncer de piel.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Anomalías de laboratorio: <i>Anomalías en los Linfocitos</i></b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se asoció tofacitinib con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con el placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm <sup>3</sup>

	se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes que pueden tener un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm <sup>3</sup> , pacientes inmunosuprimidos.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Evitar iniciar el tratamiento en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos inferiores a 750 células/mm <sup>3</sup> . . Para los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos entre 500 - 750 células/mm <sup>3</sup> se deberá interrumpir el tratamiento hasta que el valor de linfocitos se eleve a 750 células/mm <sup>3</sup> . Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Anomalías de laboratorio: <i>Neutropenia</i></b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se asoció con tofacitinib una disminución de Neutrófilos (menos de 2000 células/mm <sup>3</sup> ) en comparación con placebo.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes que pueden tener un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm <sup>3</sup> , pacientes inmunosuprimidos.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Evitar iniciar el tratamiento en pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos inferiores a 1000 células/mm <sup>3</sup> . Para los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos entre 500 - 1000 células/mm <sup>3</sup> se deberá interrumpir el tratamiento hasta que el valor de neutrófilos se eleve a 1000 células/mm <sup>3</sup> . Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Anomalías de laboratorio: <i>Anemia</i></b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se asoció a tofacitinib con una disminución de los niveles de hemoglobina.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con valores de hemoglobina inferior a 8 g/dl.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Evitar el inicio del tratamiento en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir menos de 9 g/dl). Los pacientes que presenten niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tofacitinib, deberán interrumpir el tratamiento. Controlar el valor de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Anomalías de laboratorio: <i>Elevación de los lípidos</i></b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se asoció con tofacitinib un aumento de los niveles de colesterol total, Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad LDL y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad HDL.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con enfermedades cardíacas pre-existentes.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos que puedan manifestar los pacientes. Los mayores efectos se observaron generalmente dentro de las 6 semanas de tratamiento. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes de haber iniciado el tratamiento con tofacitinib. Los pacientes se deberán tratar de acuerdo a las recomendaciones clínicas para tratar la hiperlipidemia. El aumento de colesterol total y colesterol LDL relacionado con tofacitinib pueden reducirse

	hasta los valores previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Anomalías de laboratorio: <i>Elevación de las Enzimas hepáticas</i></b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se asoció con tofacitinib un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas. La mayoría de estas elevaciones tuvieron lugar en tratamientos que emplearon FARME (principalmente metotrexato) como tratamiento de base.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar tempranamente posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. En caso de presumir una lesión hepática inducida por tofacitinib se deberá suspender su administración. Tofacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Hipersensibilidad</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se han reportado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib. Las reacciones alérgicas, incluyeron angioedema y urticaria y algunas fueron graves, de acuerdo a lo informado en los reportes post-venta del producto de referencia Xeljanz.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con factores de sensibilidad a la droga o alguno de los excipientes que componen el comprimido.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos que puedan manifestar los pacientes.

	Si alguna de las reacciones anafilácticas o reacción alérgica sería ocurre, tofacitinib se debe interrumpir inmediatamente. Tofacitinib está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Identificado importante</b>	<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de dislipidemia, hiperlipidemia, deshidratación
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Identificado importante</b>	<b>Trastornos psiquiátricos</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de insomnio
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado importante</b>	<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de dolor de cabeza, parestesia
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Importante importante</b>	<b>Trastornos vasculares</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con hipertensión
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de hipertensión
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Importante importante</b>	<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con antecedentes respiratorios, Asma, EPOC
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de tos, disnea, congestión nasal
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Importante importante</b>	<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea, gastritis, dispepsia
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo Importante importante</b>	<b>Trastorno del tejido conectivo y musculoesquelético</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-

Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico en función de los signos y síntomas que sugieran la aparición de episodios de dolor musculoesquelético, inflamación de las articulaciones, tendinitis, Artralgia
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Tuberculosis</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de tofacitinib en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y en pacientes con un resultado negativo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente particular. Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicrobiana estándar antes de la administración de tofacitinib.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Existe la posibilidad que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas. Se observaron linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con artritis



	reumatoide, particularmente aquellos con la enfermedad altamente activa, pueden tener un mayor riesgo que la población general de desarrollar un linfoma. Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la pos comercialización con el producto de referencia Xeljanz, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma
Mecanismos posibles	No se conoce el efecto del tofacitinib sobre el desarrollo y curso de los tumores.
Posibilidad de ser evitado	Se debe considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Riesgo cardiovascular</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Los pacientes tratados para artritis reumatoide y para artritis psoriásica tienen un mayor riesgo de padecer desórdenes cardiovasculares.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con factores de riesgo cardiovascular, Ej. Hipertensión, hiperlipidemia.
Mecanismos posibles	Se desconoce el rol de la inhibición de JAK
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos que puedan manifestar los pacientes
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Perforaciones gastrointestinales</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tofacitinib.
Frecuencia de los resultados	-

Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con antecedentes de diverticulitis, pacientes que utilicen de forma concomitante Tofacitinib con corticosteroides y/o drogas antiinflamatorias no esteroideas.
Mecanismos posibles	Se desconoce el rol de la inhibición de JAK
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos que puedan manifestar los pacientes (Ej. dolor abdominal), para así poder identificar tempranamente una posible perforación intestinal.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz– Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos de los casos tuvo un desenlace fatal) en pacientes tratados con tofacitinib para el tratamiento de artritis reumatoide, de acuerdo a lo informado en los reportes post-venta del producto de referencia Xeljanz.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes con enfermedades pulmonares crónicas pre-existentes. Pacientes de origen asiático
Mecanismos posibles	Se desconoce el rol de la inhibición de JAK
Posibilidad de ser evitado	Se recomienda precaución en los pacientes con historial de enfermedades pulmonares crónicas, porque son más propensos a las infecciones. Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos que puedan manifestar los pacientes
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Vacunas</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-

Factores / grupos de riesgo	Pacientes que hayan recibido vacunas cercanas al inicio del tratamiento
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	<p>Antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.</p> <p>La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.</p> <p>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.</p>
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de la evidencia	PGR Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores incluido agentes de depleción de linfocitos B</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes que estén utilizando medicamentos biológicos, por ejemplo antagonistas de TNF, antagonistas de la interleucina (IL)-1R, antagonistas de la IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de la IL-17, antagonistas de la IL-12/IL-23, antagonistas de las integrinas, moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, como por ejemplo azatioprina 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Evitar la utilización de tofacitinib en combinación con medicamentos biológicos y/o inmunosupresores potentes.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica o Artritis reumatoide</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Pacientes que utilicen MTX
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado CYP3A4 e inhibidores CYP2C19</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-

Factores / grupos de riesgo	Pacientes que utilicen inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. Ketoconazol) e inhibidores potentes de CYP2C19 (por ej. fluconazol)
Mecanismos posibles	Tofacitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 por lo que cualquier inhibidor de la CYP3A4 potencia el efecto terapéutico de Tofacitinib.
Posibilidad de ser evitado	Evitar la utilización de tofacitinib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores potentes de CYP2C19.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

<b>Riesgo identificado Potencial</b>	<b>Aumento de la incidencia de la severidad de efectos adversos en personas mayores</b>
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	Adultos > 65 años (4,8/pacientes-año) Adultos < 65 años (2,4/pacientes-año)
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	Adultos >65 años
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Realizar un control clínico para evaluar los síntomas y signos de infección que puedan manifestar los pacientes.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer

RCP = Resumen de las Características del Producto <http://www.ema.europa.eu/Xeljanz®-Pfizer>

#### 1.2.4. Interacciones con otros medicamentos, alimentos, fitoterapéuticos

<b>Sustancia con la que existe interacción</b>	<b>Interacción medicamentosa: “Inhibidores potentes de CYP3A4”</b>
Efecto de la interacción	Se prevé que los medicamentos que inhiban a la CYP3A4 (p.ej. Ketoconazol) aumenten la concentración plasmática de tofacitinib al administrarse conjuntamente.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer
Posible mecanismo	Tofacitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 por lo que cualquier inhibidor de la CYP3A4 potencia el efecto terapéutico de Tofacitinib.
Riesgo potencial	Aumento o prolongación del efecto terapéutico de Tofacitinib
Discusión	-

<b>Sustancia con la que existe interacción</b>	<b>Interacción medicamentosa: “Inductores potentes de CYP3A4”</b>
Efecto de la interacción	Se prevé que los medicamentos que induzcan a la CYP3A4 e inhiban a la CYP2C19 potentemente (p.ej. rifampicina) disminuyan la concentración plasmática de tofacitinib al administrarse conjuntamente.
Fuente de la evidencia	RCP Xeljanz – Pfizer
Posible mecanismo	Tofacitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 por lo que cualquier inductor de la CYP3A4 disminuye el efecto terapéutico de Tofacitinib.
Riesgo potencial	Disminución del efecto terapéutico de Tofacitinib
Discusión	-

### 1.2.5. Epidemiología de la(s) indicación(es)

#### 1.2.5.1. Para cada indicación de uso discutir la incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población objetivo

<b>Indicación / población objetivo</b>	<p>Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. INTRART® puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.</p> <p>Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).</p> <p>Tofacitinib 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.</p>
Incidencia de la población objetivo	<p>A nivel mundial, se estima que existen más de 21 millones de pacientes con Artritis Reumatoide (AR)<sup>(1)</sup>. La incidencia en Argentina de la APs se estima de 6.2 (intervalo de confianza 95% entre 4.2 y 8.3) casos por 100.000 habitantes al año. y la prevalencia es de 74 (intervalo de confianza 95% entre 57 y 94) casos por 100.000 habitantes<sup>(3)</sup>.</p>

	La incidencia de la colitis ulcerosa es 1,2 a 20,3 casos/100.000 personas/año <sup>(6)</sup> .
Prevalencia de la población objetivo	<p>En Argentina la prevalencia general de AR se ha estimado entre un 0,96% y un 1,97% por 1000, siendo mayor la frecuencia en mujeres que en varones. Extrapolando los datos al censo del año 2010, podríamos considerar, que existen 400.000 personas que padecen AR en nuestro país <sup>(1)</sup>.</p> <p>En Argentina la prevalencia para APs es de 74 (intervalo de confianza 95% entre 57 y 94) casos por 100.000 habitantes <sup>(3)</sup>.</p> <p>Para UC las mayores tasas de prevalencia e incidencia se encuentran en Europa Occidental y Norte América, siendo los países asiáticos, los latinoamericanos y los de Europa Oriental los que presentan los niveles más bajos, aunque nuestro país no cuenta con datos <sup>(5)</sup>.</p> <p>La prevalencia de la UC es 7,6 a 246,0 casos/100.000<sup>(6)</sup>.</p>
Mortalidad de la población objetivo	<p>Numerosos estudios han encontrado un aumento de la mortalidad ajustada a la edad y sexo, con incremento de hasta 3 veces, en pacientes con artritis reumatoide (AR) en comparación con la población general. La mortalidad parece aumentar con el tiempo de evolución de la enfermedad, es mayor en mujeres que varones <sup>(1)</sup>.</p> <p>La expectativa de vida de los pacientes con AR es más corta que la de la población general, y ha sido atribuida tanto al incremento de comorbilidades como de susceptibilidad de enfermedad cardiovascular (ECV) <sup>(2)</sup>.</p> <p>Los pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica, presentan un mayor riesgo cardiovascular como consecuencia del proceso inflamatorio crónico <sup>(3)</sup>.</p> <p>Las tasas de mortalidad entre los pacientes con APs han caído y son similares a las de la población general, aunque algunos centros informan un aumento por enfermedad cardiovascular <sup>(4)</sup>.</p>
Perfil demográfico de la población objetivo	<p>La Artritis Reumatoide suele presentarse entre los 20 y 40 años, es decir la edad más productiva y afecta cuatro veces más a las mujeres <sup>(1)</sup>.</p> <p>La Artritis Psoriásica puede aparecer en personas con psoriasis leve o severa y también en aquellas sin psoriasis, pero con antecedentes familiares de la misma. Puede manifestarse en todas las edades, siendo más probable entre los 30 a los 64 años, pudiendo afectar tanto a hombres como a mujeres <sup>(3)</sup>.</p> <p>La AP es poco común en los asiáticos y las personas de raza negra, y la proporción entre hombres y mujeres es de 1: 1, pudiendo comenzar en la infancia <sup>(4)</sup>.</p> <p>La CU tiene el pico de incidencia entre los 15 y los 30 años, siendo más frecuente en hombres <sup>(5)</sup>.</p>

1- <http://www.revistamedicos.com.ar/numero36/pagina58.htm>

- 2- [SAR- Prevalencia de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo mayores en pacientes con Artritis Reumatoidea \(AR\): estudio transversal multinacional 2018; \(37\) 9:2331-40](#)
- 3- [http://www.legislad.gov.ar/pdf/sssalres1056\\_2019anexo1.pdf](http://www.legislad.gov.ar/pdf/sssalres1056_2019anexo1.pdf)
- 4- <https://www.msmanuals.com/es/profesional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-psori%C3%A1sica>
- 5- <http://www.sacp.org.ar/revista/numeros-anteriores/23-numeros-anteriores/volumen-28-numero-1/161-capitulo-1-colitis-ulcerosa-y-enfermedad-de-crohn>

### 1.2.5.2. Para cada indicación de uso discutir las co-morbilidades importantes en la población objetivo

<p><b>Indicación / población objetivo</b></p> <p>Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. INTRART® puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.</p> <p>Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).</p> <p>Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes</p>	<p><b>Enfermedades cardiovasculares:</b> No se dispone de datos sobre la prevalencia de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Tratamiento: Se debe realizar una evaluación clínica para verificar los signos vitales de presión y frecuencia cardíaca. Y en caso de sobredosis se deberán aplicar las medidas de apoyo y se deberá supervisar y controlar estrechamente al paciente hasta su recuperación.</p> <p><b>Insuficiencia renal (IR):</b> No se dispone de datos sobre la prevalencia de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa en pacientes con insuficiencia renal. Tratamiento: no se recomienda un ajuste de dosis inicial de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa.</p> <p><b>Insuficiencia hepática (IH):</b> No se dispone de datos sobre la prevalencia de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa en pacientes con insuficiencia hepática. Tratamiento: no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve. Si la dosis indicada en una función hepática normal es 5 mg dos veces al día, se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.</p>
---	--



<p>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.</p>	<p>Si la dosis indicada en una función hepática normal es 10 mg dos veces al día, se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.</p> <p>No se recomienda la administración de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C ya que no se dispone de datos para estos pacientes.</p> <p><b>Infecciones:</b> No se dispone de datos sobre la prevalencia de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa en pacientes con infecciones. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes que presenten infección sistémica en curso.</p>
--	--

**1.2.5.3. Para cada riesgo identificado o potencial, presentar la epidemiología de la condición en la población objetivo cuando no fue expuesta al medicamento**

Se desconoce la epidemiología de cada uno de los riesgos identificados y potenciales detallados en el punto 1.3 en la población objetivo cuando no ha sido expuesta al medicamento.

**1.2.6. Efectos adversos de clase farmacológica**

- Trastornos hepatobiliares (elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST)).
- Trastornos renales
- Trastornos gastrointestinales (diarrea / colitis).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Anomalías en los linfocitos, neutropenia, anemia, elevación de los lípidos).
- Infecciones e infestaciones.

**1.2.7. Otros requerimientos**

El perfil farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron de 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de ~3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado de equilibrio se

alcanzan en 24 – 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración dos veces al día.

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

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

En caso de sobredosis se recomienda que el paciente sea vigilado por signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que presenten reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

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.

La dosis recomendada tanto para artritis reumatoide como para artritis psoriásica es de 5 mg dos veces al día, y no debe excederse.

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.

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.

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.

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia.

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

- ✓ La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.
- ✓ 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 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.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años. No se dispone de datos.

No se conocen otros requerimientos específicos en cuanto a la transmisión de agentes infecciosos, uso ilegal, uso fuera de prospecto o en poblaciones pediátricas en el uso de tofacitinib.

### 1.3. Resumen

<b>Riesgos identificados importantes</b>	Tromboembolismo venoso (TEV)
	Infecciones Graves y otras infecciones
	Reactivación viral
	Cáncer de piel no-melanoma
	Anomalías de laboratorio-Anomalía en los linfocitos
	Anomalías de laboratorio-Neutropenia
	Anomalías de laboratorio-Anemia
	Anomalías de laboratorio-elevación de los lípidos
	Anomalías de laboratorio-Elevación de las enzimas hepáticas
	Hipersensibilidad
	Trastornos del metabolismo y nutrición
	Trastornos psiquiátricos
	Trastornos del sistema nervioso
	Trastornos vasculares
	Trastornos del sistema respiratorio
	Trastornos gastrointestinales
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	
<b>Riesgos potenciales importantes</b>	Tuberculosis
	Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos
	Riesgos cardiovasculares
	Perforaciones gastrointestinales
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Vacunas
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores incluido agentes de depleción de linfocitos B
	Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica o Artritis Reumatoide
	Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado CYP3A4 e inhibidores CYP2C19
Aumento de incidencia de severidad de efectos adversos en personas mayores	
<b>Información faltante importante</b>	Uso en pacientes pediátricos
	Efecto en el feto y en el embarazo
	Uso durante la lactancia
	Efectos sobre la eficacia de las vacunas a virus vivo y atenuado

	Uso en pacientes, con insuficiencia hepática leve, moderada o severa
	Uso en pacientes con evidencia de Hepatitis B o C
	Uso en pacientes con transaminasas elevadas
	Uso en pacientes con neoplasias malignas

## 2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

### 2.1. Farmacovigilancia de rutina

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., a través del Responsable de Farmacovigilancia, lleva adelante las siguientes acciones de Farmacovigilancia de rutina:

- Notificaciones espontáneas: todas las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas ocurridas en Argentina recibidas, son registradas por el laboratorio y comunicadas al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información en caso de tratarse de un efecto adverso serio; en caso de muerte o amenaza de vida, la notificación se realiza dentro de los 7 días corridos. Las notificaciones de efectos no serios se envían por vía electrónica de manera bimestral.
- Búsquedas bibliográficas: seguimiento de la bibliografía científica nacional e internacional, con el objeto de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas.
- Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS o PSUR): el laboratorio presenta un informe al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT donde se incluyen todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales recibidas. El mismo se presenta en forma periódica, de acuerdo a los plazos previstos internacionalmente. Además de las reacciones adversas recibidas, dicho informe contiene también la siguiente información:
  - ✓ Historia de la especialidad medicinal desde su registro.
  - ✓ Unidades vendidas y estimación de pacientes expuestos.
  - ✓ Notificación de desvíos de calidad, faltas de eficacia, reclamos de pacientes, alertas, recalls, etc.
  - ✓ Existencia de un Plan de Gestión de Riesgos.
  - ✓ Modificaciones en la información de seguridad o en los prospectos.

## 2.2. Resumen de los problemas de seguridad y de las acciones de farmacovigilancia

Problema de seguridad	Acciones de farmacovigilancia
<b>Riesgo identificado importante</b>	
Tromboembolismo venoso (TEV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que 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. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.</li> <li>❖ Se aclara que 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.</li> <li>❖ Se informa que los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC <math>\geq</math> 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.</li> <li>❖ Se advierte que se deben examinar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.</li> </ul>
Infecciones graves y otras infecciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en contraindicaciones que tofacitinib está contraindicado en caso de que los pacientes padezcan infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.</li> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado infecciones serias y a veces mortales, debido a bacterias, microbacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tofacitinib. Existe un mayor riesgo</li> </ul>

	<p>de infecciones oportunistas en regiones de Asia. Los pacientes con RA que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones. Se indica que no se debe comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas. Se aclara que se deben considerar los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento en pacientes que presenten: infecciones recurrentes, quienes tengan antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista, quienes hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis o que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones. Se indica que se debe controlar de cerca a los pacientes durante y después del tratamiento con tofacitinib por la aparición de signos y síntomas de infección. Si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista o sepsis el tratamiento con tofacitinib se debe suspender. Se aclara que, si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con tofacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunosuprimidos, comenzar con una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente. Se informa que hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, por lo que se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. Se informa que el riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, por lo que se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Se aclara que entre las infecciones oportunistas que se notificaron con tofacitinib fueron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis.</li></ul>
--	--

	<p>Se informa que algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis). Se informa dentro de las infecciones frecuentes: gripe, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis y faringitis. Infecciones poco frecuentes: tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simplex, gastroenteritis viral, infección viral.</p> <p>Infecciones raras: sepsis, urosepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrosante, bacteriemia, bacteriemia estafilocócica, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, encefalitis, infección bacteriana atípica, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.</p> <p>Infecciones muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>.</p>
Reactivación viral	<p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zoster), en estudios clínicos con tofacitinib. Se aclara que se desconoce el impacto de tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se indica que se excluyeron de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C.</p> <p>Se indica que la detección del virus de hepatitis se debe realizar de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con tofacitinib.</p> <p>Se advierte que el riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con tofacitinib, y es aún mayor en pacientes que viven en Japón o Corea, pacientes con un RAL &lt; 1000 células/mm<sup>3</sup>, pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos o pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.</p>
Cáncer de piel- No-Melanoma	<p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han reportado casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados tofacitinib.</p> <p>Se aclara que el riesgo de CPNM es mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces</p>



	<p>al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día.</p> <p>Se indica realizar un examen periódico de la piel a los pacientes que posean mayor riesgo de cáncer de piel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas</li> </ul>
<p>Anomalía de laboratorios/Anomalía en los linfocitos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que el tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo.</li> </ul> <p>Se informa que un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves.</p> <p>Se aclara que se debe evitar el inicio del tratamiento con tofacitinib en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>. Se indica que se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas.</li> <li>❖ Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento de linfocitos es <math>\geq 750</math> células/mm<sup>3</sup>. En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 750 células/mm<sup>3</sup>, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750.</li> </ul> <p>En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Se aclara que se puede reanudar el tratamiento cuando el recuento de RAL sea superior a 750 células/mm<sup>3</sup> y sea clínicamente apropiado.</p> <p>Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de linfocitos es <math>&lt; 750</math> células/mm<sup>3</sup>.</p>
<p>Anomalía de laboratorios/Neutropenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con el placebo.</li> </ul> <p>Se indica que no se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un bajo recuento absoluto de neutrófilos, menor de 1000 células/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Se informa que se debe controlar el recuento absoluto de neutrófilos al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas.</li> <li>❖ Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento absoluto de neutrófilos es <math>&gt; 1000</math> células/mm<sup>3</sup>. En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 1000 células/mm<sup>3</sup>, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000. En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado. Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de neutrófilos es <math>&lt; 500</math> células/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>
Anomalía de laboratorios/Anemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció una disminución de hemoglobina durante el tratamiento con tofacitinib. Se indica que se debe evitar el inicio del tratamiento en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (<math>&lt; 9</math> g/dl). Se indica que se debe controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento cada 3 meses en adelante.</li> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas.</li> <li>❖ Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si hay una disminución <math>\leq 2</math> g/dl y el valor de hemoglobina es <math>\geq 9</math> g/dl. Se deberá interrumpir el tratamiento si hay una disminución <math>&gt; 2</math> g/dl y el valor de hemoglobina es <math>&lt; 8</math> g/dl. Se deberá mantener la interrupción del tratamiento con tofacitinib hasta que los valores de hemoglobina se normalicen.</li> </ul>
Anomalía de laboratorios/elevación de los lípidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un incremento en los parámetros lipídicos, durante el tratamiento con tofacitinib, que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se informa que los mayores efectos se observaron dentro de las 6 semanas de tratamiento. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Los pacientes</li> </ul>

	<p>deben tratarse según las guías para el tratamiento de hiperlipidemia.</p> <p>Se aclara que el aumento del colesterol total y el colesterol LDL relacionado con tofacitinib pueden reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas.</li> </ul>
Anomalía de laboratorios/elevación de las enzimas hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib</li> </ul> <p>Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</p> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas.</li> </ul>
Hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en contraindicaciones que el uso de tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún componente del producto.</li> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib (informe pos-comercialización del producto de referencia Xeljanz).</li> </ul> <p>Se aclara que las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Se indica que se debe suspender el tratamiento de forma inmediata si se presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que puede observarse reacciones de hipersensibilidad al medicamento, angioedema, urticaria.</li> </ul>
Trastorno del Metabolismo y Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dislipidemia, hiperlipidemia y deshidratación.</li> </ul>
Trastornos psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir insomnio</li> </ul>

Trastornos del sistema nervioso	❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir frecuentemente cefalea y poco frecuentemente parestesia
Trastornos Vasculares	❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir hipertensión
Trastornos del sistema respiratorio	❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir disnea, tos, congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales	❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor abdominal, dispepsia, vómitos, diarrea, gastritis, náuseas
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.
<b>Riesgo Identificado Potencial</b>	
Tuberculosis	<p>❖ Se incluye en contraindicaciones que tofacitinib está contraindicado en caso de que los pacientes padezcan tuberculosis.</p> <p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,</li> <li>- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.</li> </ul> <p>Se aclara que se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de tofacitinib según las guías pertinentes. Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis latente, con análisis positivo, con un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de administrar tofacitinib. También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con</p>

	<p>resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de las reacciones adversas poco frecuentes: tuberculosis, raras: tuberculosis diseminada y muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central.</li> </ul>
Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas. Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma. Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la pos comercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas. Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</li> </ul>
Riesgo cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que los pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tiene un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Los pacientes tratados con tofacitinib deben manejar los factores de riesgo (E.j. hipertensión, hiperlipidemia) como parte del control usual del paciente.</li> </ul>
Perforaciones gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos llevados a cabo con tofacitinib, en pacientes con artritis reumatoide, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. Se informa que tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (E.j. pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticosteroides y/o</li> </ul>

	<p>medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante).</p> <p>Se aclara que los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial</p>	<p>❖ Se incluyó en Advertencias y Precauciones que se recomienda precaución en los pacientes con historial de enfermedades pulmonares crónicas ya que pueden ser más propensos a las infecciones. Se han reportado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado fatales) en pacientes tratados con tofacitinib en artritis reumatoide, en estudios clínicos y en los reportes de pos venta del producto de referencia Xeljanz, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos.</p> <p>Se aclara que se debe tener precaución en los pacientes de origen asiático con AR ya que tienen un riesgo mayor de contraer enfermedad pulmonar intersticial.</p>
<p>Vacunas</p>	<p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se recomienda, que antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.</p> <p>Se aclara que la vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se indica que se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.</p> <p>Se informa que la vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas,</p>

	<p>antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.</p>
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	<p>❖ Se incluyó en el plan de gestión de riesgos del producto de referencia Xeljanz, que se han informado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva en algunos pacientes que toman otros medicamentos que deprimen el sistema inmunitario.</p>
Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores incluidos agentes de depleción de linfocitos B	<p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se debe evitar el uso de tofacitinib 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.</p>
Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide	<p>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de tofacitinib con MTX, en comparación al uso de tofacitinib como monoterapia.</p>
Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado CYP2A4 e inhibidores CYP2C19	<p>❖ Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén</li> </ul>

	<p>tomando 10 mg dos veces al día.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de Interacciones Medicamentosa que debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. Se aclara que 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).</li> </ul> <p>Se informa que la exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de tofacitinib, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de tofacitinib. La administración concomitante de tofacitinib con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la Cmax de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la Cmax de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la FC de tofacitinib en pacientes con AR.</p>
<p>Aumento de la incidencia de la severidad de efectos adversos en personas mayores</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de Advertencias y precauciones, que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes mayores de 65 años.</li> <li>❖ Se incluye dentro de la información acerca de las reacciones adversas "Infecciones graves", que en los estudios clínicos llevados a cabo por el producto de referencia Xeljanz, se informa que la</li> </ul>



	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de “Propiedades Farmacodinámicas”, Datos de seguridad en el RCP de Xeljanz que de acuerdo a un estudio clínico realizado por el producto de referencia el riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes.</li> </ul>
<b>Información faltante importante</b>	
Empleo en pacientes pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en la información Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se estableció la seguridad y eficacia del uso de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años.</li> </ul>
Efecto en el feto y en el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en la información de “Toxicología No Clínica”, “Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad”, que no se han realizado estudios clínicos formales sobre la fertilidad humana. Tofacitinib daña la fertilidad femenina pero no la fertilidad masculina en ratas. Se debe aconsejar a las mujeres que potencialmente podrían quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con tofacitinib y por lo menos 4 semanas después de la última dosis.</li> <li>❖ Se incluye en “Contraindicaciones” que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante el embarazo.</li> <li>❖ Se incluye en la información de “de “Toxicología No Clínica”, “Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad” que no existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que afecta el parto y el desarrollo peri-pos natal.</li> </ul>
Uso durante la lactancia	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en “Contraindicaciones” que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante la lactancia.</li> <li>❖ Se incluye en la información de de “Toxicología No Clínica”, “Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad” que no se sabe si se excreta en la leche materna. Se indica que como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.</li> </ul>

<p>Efectos sobre la eficacia de las vacunas a virus vivo y atenuado</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de “advertencias y precauciones” que, La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.</li> </ul>
<p>Insuficiencia hepática leve, moderada o severa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en “Contraindicaciones” que tofacitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.</li> <li>❖ Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se informa que, 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, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Tofacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.</li> <li>❖ Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Se informa que en los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.</li> </ul>
<p>Insuficiencia renal leve, moderada o grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. 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. Se aclara que los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.</li> </ul>

	<p>En los estudios clínicos, no se ha evaluado tofacitinib en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina menores a 40 ml/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, 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 &lt; 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).</li> </ul>
<p>Uso en pacientes con evidencia de Hepatitis B o C</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye dentro de “Advertencias y Precauciones”, Reactivación Viral que, se desconoce el efecto de tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib.</li> </ul>
<p>Uso en pacientes con transaminasas elevadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib. Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</li> </ul> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el</p>

	<p>fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en las reacciones adversas que, se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN) en pacientes con AR. En aquellos pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARME administrados de forma concomitante, la interrupción del tratamiento con tofacitinib o la reducción de la dosis de tofacitinib, dio lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas. Se informa que 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.</li> </ul>
<p>Uso en pacientes con neoplasias malignas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas. Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma. Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la pos comercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas. Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</li> </ul>

### 2.3. Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad

Problema de seguridad	Tromboembolismo venoso (TEV)
	Infecciones graves y otras infecciones
	Reactivación Viral
	Cáncer de piel No-melanoma
	Anomalías de Laboratorio- Anomalías en los Linfocitos
	Anomalías de Laboratorio- Neutropenia
	Anomalías de Laboratorio- Anemia
	Anomalías de Laboratorio- Elevación de los lípidos
	Anomalías de Laboratorio- Elevación de las enzimas hepáticas
	Hipersensibilidad
	Trastornos del Metabolismo y Nutrición
	Trastornos psiquiátricos
	Trastornos del sistema nervioso
	Trastornos Vasculares
	Trastornos del sistema respiratorio
	Trastornos Gastrointestinales
	Trastornos del tejido conectivo y Musculoesquelético
	Tuberculosis
	Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos
	Riesgo Cardiovascular
	Perforaciones Gastrointestinales
	Enfermedad Pulmonar Intersticial
	Vacunas
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores incluidos agentes de depleción de linfocitos B
	Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica o Artritis Reumatoide
Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado con CYP3A4 e inhibidores CYP2C19	
Incremento de incidencia de severidad de efectos adversos en personas mayores	
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina seguimiento
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Comprender de mejor manera la naturaleza del riesgo. Caracterizar la incidencia, la tasa de reporte y severidad de este evento, desde el reporte espontáneo de post-aprobación.

Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.
Descripción de las nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de la decisión para iniciar dicha medida	En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y presentación de informes a la Autoridad Regulatoria	De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.

### 3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LAS ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

3.1. Para cada problema de seguridad del punto 1.3 presentar un resumen de las actividades de minimización de riesgo planificadas

Problema de seguridad	¿Las acciones de minimización de riesgo de rutina son suficientes?	Justificación
<b>Riesgos identificados importantes</b>		
Tromboembolismo venoso (TEV)	SI	Se incluye en Advertencias y Precauciones que 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. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis. Se aclara que no se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento

		<p>de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.</p> <p>Se informa que los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC <math>\geq</math> 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.</p> <p>Se advierte que se deben examinar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.</p>
Infecciones Graves y otras infecciones	SI	<p>Se incluye en contraindicaciones que tofacitinib está contraindicado en caso de que los pacientes padezcan infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.</p> <p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado infecciones serias y a veces mortales, debido a bacterias, microbacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en regiones de Asia. Los pacientes con RA que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.</p> <p>Se indica que no se debe comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas.</p>

		<p>Se aclara que se deben considerar los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento en pacientes que presenten: infecciones recurrentes, quienes tengan antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista, quienes hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis o que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.</p> <p>Se indica que se debe controlar de cerca a los pacientes durante y después del tratamiento con tofacitinib por la aparición de signos y síntomas de infección. Si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista o sepsis el tratamiento con tofacitinib se debe suspender.</p> <p>Se aclara que, si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con tofacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunosuprimidos, comenzar con una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente.</p> <p>Se informa que hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, por lo que se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes.</p> <p>Se informa que el riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, por lo que se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Se aclara que entre las infecciones oportunistas que se notificaron con tofacitinib fueron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica,</p>
--	--	---



		<p>herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis.</p> <p>Se informa que algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).</p> <p>Se informa dentro de las infecciones frecuentes: gripe, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis y faringitis. Infecciones poco frecuentes: tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simplex, gastroenteritis viral, infección viral.</p> <p>Infecciones raras: sepsis, urosepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrosante, bacteriemia, bacteriemia estafilocócica, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, encefalitis, infección bacteriana atípica, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.</p> <p>Infecciones muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>.</p>
Reactivación Viral	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zoster), en estudios clínicos con tofacitinib.</p> <p>Se aclara que se desconoce el impacto de tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C.</p> <p>Se indica que la detección del virus de hepatitis se debe realizar de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con tofacitinib.</p> <p>Se advierte que el riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con tofacitinib, y es aún mayor en pacientes que viven en Japón o Corea, pacientes con un RAL &lt; 1000 células/mm<sup>3</sup>, pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la</p>

		enfermedad (FARME) biológicos o pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.
Cáncer de piel No-melanoma	SI	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han reportado casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados tofacitinib. Se aclara que el riesgo de CPNM es mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se indica realizar un examen periódico de la piel a los pacientes que posean mayor riesgo de cáncer de piel. Se incluye dentro de las reacciones adversas
Anomalías de Laboratorio- Anomalías en los Linfocitos	SI	Se incluye en Advertencias y Precauciones que el tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Se informa que un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm <sup>3</sup> se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. Se aclara que se debe evitar el inicio del tratamiento con tofacitinib en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm <sup>3</sup> . Se indica que se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Se incluye dentro de las reacciones adversas. Se incluye dentro "Posología y Modo de administración" indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento de linfocitos es $\geq$ 750 células/mm <sup>3</sup> . En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 750 células/mm <sup>3</sup> , el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Se aclara que se puede reanudar el tratamiento cuando el

		<p>recuento de RAL sea superior a 750 células/mm<sup>3</sup> y sea clínicamente apropiado.</p> <p>Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de linfocitos es &lt; 750 células/mm<sup>3</sup>.</p>
Anomalías de Laboratorio-Neutropenia	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con el placebo.</p> <p>Se indica que no se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un bajo recuento absoluto de neutrófilos, menor de 1000 células/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Se informa que se debe controlar el recuento absoluto de neutrófilos al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p> <p>Se incluye dentro “Posología y Modo de administración” indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento absoluto de neutrófilos es &gt; 1000 células/mm<sup>3</sup>. En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 1000 células/mm<sup>3</sup>, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000. En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.</p> <p>Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de neutrófilos es &lt; 500 células/mm<sup>3</sup>.</p>
Anomalías de Laboratorio-Anemia	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció una disminución de hemoglobina durante el tratamiento con tofacitinib.</p>

		<p>Se indica que se debe evitar el inicio del tratamiento en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (&lt; de 9 g/dl).</p> <p>Se indica que se debe controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento cada 3 meses en adelante.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p> <p>Se incluye dentro “Posología y Modo de administración” indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si hay una disminución <math>\leq</math> de 2 g/dl y el valor de hemoglobina es <math>\geq</math> 9 g/dl.</p> <p>Se deberá interrumpir el tratamiento si hay una disminución &gt; de 2 g/dl y el valor de hemoglobina es &lt; 8 g/dl. Se deberá mantener la interrupción del tratamiento con tofacitinib hasta que los valores de hemoglobina se normalicen.</p>
Anomalías de Laboratorio- Elevación de los Lípidos	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un incremento en los parámetros lipídicos, durante el tratamiento con tofacitinib, que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).</p> <p>Se informa que los mayores efectos se observaron dentro de las 6 semanas de tratamiento. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Los pacientes deben tratarse según las guías para el tratamiento de hiperlipidemia.</p> <p>Se aclara que el aumento del colesterol total y el colesterol LDL relacionado con tofacitinib pueden reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p>
Anomalías de Laboratorio- Elevación de las Enzimas Hepáticas	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib</p> <p>Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles</p>

		<p>elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</p> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p>
Hipersensibilidad	SI	<p>Se incluye en contraindicaciones que el uso de tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún componente del producto.</p> <p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib (informe pos-comercialización del producto de referencia Xeljanz).</p> <p>Se aclara que las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves.</p> <p>Se indica que se debe suspender el tratamiento de forma inmediata si se presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que puede observarse reacciones de hipersensibilidad al medicamento, angioedema, urticaria.</p>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	SI	<p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dislipidemia, hiperlipidemia, deshidratación.</p>
Trastornos psiquiátricos	SI	<p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir insomnio.</p>
Trastornos del sistema nervioso	SI	<p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir frecuentemente cefalea y poco frecuentemente parestesia.</p>

Trastorno vasculares	SI	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir hipertensión.
Trastornos del sistema respiratorio	SI	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir disnea, tos, congestión nasal.
Trastornos Gastrointestinales	SI	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor abdominal, dispepsia, vómitos, diarrea, gastritis, náuseas.
Trastornos del tejido conectivo y Musculoquelético	SI	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.
<b>Riesgos potenciales importantes</b>		
Tuberculosis	SI	<p>Se incluye en contraindicaciones que tofacitinib está contraindicado en caso de que los pacientes padezcan tuberculosis. Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,</li> <li>- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.</li> </ul> <p>Se aclara que se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de tofacitinib según las guías pertinentes. Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis latente, con análisis positivo, con un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de administrar tofacitinib. También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente</p>

		<p>concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas poco frecuentes: tuberculosis, raras: tuberculosis diseminada y muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central.</p>
Neoplasia maligna y Trastornos linfoproliferativos	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.</p> <p>Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.</p> <p>Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la poscomercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.</p> <p>Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</p>
Riesgo Cardiovascular	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que los pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tiene un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Los pacientes tratados con tofacitinib deben manejar los factores de riesgo (E.j. hipertensión, hiperlipidemia) como parte del control usual del paciente.</p>

Perforaciones Gastrointestinales	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos llevados a cabo con tofacitinib, en pacientes con artritis reumatoide, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos.</p> <p>Se informa que tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (E.j. pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante).</p> <p>Se aclara que los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.</p>
Enfermedad Pulmonar Intersticial	SI	<p>Se incluyó en Advertencias y Precauciones que se recomienda precaución en los pacientes con historial de enfermedades pulmonares crónicas ya que pueden ser más propensos a las infecciones. Se han reportado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado fatales) en pacientes tratados con tofacitinib en artritis reumatoide, en estudios clínicos y en los reportes de pos venta del producto de referencia Xeljanz, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos.</p> <p>Se aclara que se debe tener precaución en los pacientes de origen asiático con AR ya que tienen un riesgo mayor de contraer enfermedad pulmonar intersticial.</p>
Vacunación	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se recomienda, que antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse</p>



		<p>considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.</p> <p>Se aclara que la vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se indica que se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.</p> <p>Se informa que la vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.</p>
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	SI	Se incluyó en el plan de gestión de riesgos del producto de referencia Xeljanz que se han informado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva en algunos pacientes que toman otros medicamentos que deprimen el sistema inmunitario.
Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológico e inmunosupresores incluidos agentes de depleción de linfocitos B.	SI	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se debe evitar el uso de tofacitinib 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.
Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica o Artritis Reumatoide	SI	Se incluye en Advertencias y Precauciones que ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de tofacitinib con MTX, en comparación al uso de tofacitinib como monoterapia.
Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado con CYP3A4 e inhibidores CYP2C19	SI	<p>Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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</li> </ul> <p>Se incluye dentro de Interacciones Medicamentosa que debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. Se aclara que 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). Se informa que la exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo,</p>

		<p>rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de tofacitinib, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de tofacitinib. La administración concomitante de tofacitinib con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C<sub>max</sub> de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C<sub>max</sub> de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la FC de tofacitinib en pacientes con AR.</p>
<p>Aumento de la incidencia de la severidad de los efectos adversos en personas mayores</p>	<p>SI</p>	<p>Se incluye dentro de Advertencias y precauciones, que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes mayores de 65 años.</p> <p>Se incluye dentro de la información acerca de las reacciones adversas "Infecciones graves", que en los estudios clínicos llevados a cabo por el producto de referencia Xeljanz, se informa que 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.</p> <p>Se incluye dentro de "Propiedades Farmacodinámicas", Datos de seguridad en el RCP de Xeljanz que de acuerdo a un estudio clínico realizado por el producto de referencia el riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en</p>

		pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes.
<b>Información faltante importante</b>		
Pacientes Pediátricos	SI	Se incluye en la información de "Posología y modo de administración, en el Uso de poblaciones especiales", que no se estableció la seguridad y eficacia del uso de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años.
Efecto en el feto y en el embarazo	SI	Se incluye en la información de "Toxicología No Clínica", "Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad", que no se han realizado estudios clínicos formales sobre la fertilidad humana. Tofacitinib daña la fertilidad femenina pero no la fertilidad masculina en ratas. Se debe aconsejar a las mujeres que potencialmente podrían quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con tofacitinib y por lo menos 4 semanas después de la última dosis. Se incluye en "Contraindicaciones" que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante el embarazo. Se incluye en la información de "de "Toxicología No Clínica", "Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad" que no existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que afecta el parto y el desarrollo peri-pos natal.
Uso durante la lactancia	SI	Se incluye en "Contraindicaciones" que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante la lactancia. Se incluye en la información de de "Toxicología No Clínica", "Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad" que no se sabe si se excreta en la leche materna. Se indica que como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.
Efectos sobre la eficiencia de las	SI	Se incluye dentro de "advertencias y precauciones" que, La vacunación con

vacunas a virus vivo y atenuado		vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.
Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa	SI	Se incluye en “Contraindicaciones” que tofacitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se informa que, 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, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Tofacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Se informa que en los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.
Uso en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave	SI	Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. 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

		<p>dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. Se aclara que los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.</p> <p>En los estudios clínicos, no se ha evaluado tofacitinib en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina menores a 40 ml/min.</p> <p>Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, 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 &lt; 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).</p>
Uso en pacientes con evidencia de Hepatitis B o C	SI	<p>Se incluye dentro de “Advertencias y Precauciones”, Reactivación Viral que, se desconoce el efecto de tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib.</p>
Uso en pacientes con transaminasas elevadas	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib. Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento</p>

		<p>con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</p> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <p>Se incluye en las reacciones adversas que, se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN) en pacientes con AR. En aquellos pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARME administrados de forma concomitante, la interrupción del tratamiento con tofacitinib o la reducción de la dosis de tofacitinib, dio lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas. Se informa que 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.</p>
Uso en pacientes con neoplasias malignas	SI	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.</p> <p>Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los</p>

		<p>pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.</p> <p>Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la pos comercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.</p> <p>Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</p>
--	--	---

### 3.2. Errores de medicación potenciales

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

#### Interacciones farmacológicas

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

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.
- 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 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.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años. No se dispone de datos.



### Mujeres embarazadas y en período de Lactancia

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de tofacitinib en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Tofacitinib se encuentra contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.

### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada.

Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa.

Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa.

Los pacientes con insuficiencia renal severa deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Si la dosis indicada en una función renalhepática normal es de 5 mg dos veces al día, tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Anomalías de laboratorio/Linfopenia

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con recuento de linfocitos  $\geq 750$  células/mm<sup>3</sup>.

En caso de reducciones persistentes (rango 500 – 750 células/mm<sup>3</sup>) el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750 células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que están tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día.

En los pacientes que están tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el valor del RAL sea superior a 750 células/mm<sup>3</sup>, se debe reanudar el tratamiento en caso de que sea clínicamente apropiado.

Se debe suspender la administración de tofacitinib si el recuento de linfocitos es  $> 500$  células/mm<sup>3</sup>, resultado confirmado por la repetición del análisis luego de un plazo de 7 días.

Anomalías de laboratorio/Neutropenia

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos  $> 1000$  células/mm<sup>3</sup> y se debe suspender el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos se encuentra entre  $500 - 1000$  células/mm<sup>3</sup> en aquellos pacientes que estén tomando 5mg de tofacitinib dos veces al día, reiniciar el tratamiento con 5 mg de tofacitinib dos veces al día cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea 1000 células/mm<sup>3</sup>.

En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5mg dos veces al día, cuando el recuento absoluto de neutrófilos se encuentre entre  $500 - 1000$  células/mm<sup>3</sup>

Suspender definitivamente el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>, resultado confirmado por la repetición del análisis luego de un plazo de 7 días.

Anomalía de laboratorio/Anemia

No se requiere ajuste de dosis si hay una disminución  $\leq$  de 2 g/dl y el valor de hemoglobina es  $\geq 9$  g/dl. Se deberá interrumpir el tratamiento si hay una disminución  $>$  de 2 g/dl y el valor de hemoglobina sea  $< 8$  g/dl. Se deberá mantener la interrupción del tratamiento con tofacitinib hasta que los valores de hemoglobina se normalicen.

Forma de administración

Tofacitinib se debe tomar por vía oral con o sin alimentos.

#### 4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

Problema de seguridad	Tromboembolismo venoso (TEV)
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que 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. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.</p> <p>Se aclara que 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.</p> <p>Se informa que los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC <math>\geq</math> 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.</p> <p>Se advierte que se deben examinar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del</p>

	tratamiento y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Infecciones Graves y Otras infecciones</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en contraindicaciones que tofacitinib está contraindicado en caso de que los pacientes padezcan infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.</p> <p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado infecciones serias y a veces mortales, debido a bacterias, microbacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en regiones de Asia. Los pacientes con RA que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.</p> <p>Se indica que no se debe comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas.</p> <p>Se aclara que se deben considerar los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento en pacientes que presenten: infecciones recurrentes, quienes tengan antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista, quienes hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis o que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.</p> <p>Se indica que se debe controlar de cerca a los pacientes durante y después del</p>

	<p>tratamiento con tofacitinib por la aparición de signos y síntomas de infección. Si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista o sepsis el tratamiento con tofacitinib se debe suspender.</p> <p>Se aclara que, si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con tofacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunosuprimidos, comenzar con una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente.</p> <p>Se informa que hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, por lo que se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. Se informa que el riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, por lo que se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Se aclara que entre las infecciones oportunistas que se notificaron con tofacitinib fueron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis.</p> <p>Se informa que algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).</p> <p>Se informa dentro de las infecciones frecuentes: gripe, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis y faringitis. Infecciones poco frecuentes: tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simplex, gastroenteritis viral, infección viral.</p>
--	--

	<p>Infecciones raras: sepsis, urosepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrosante, bacteriemia, bacteriemia estafilocócica, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, neumonía neumocócica, neumonía bacteriana, encefalitis, infección bacteriana atípica, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.</p> <p>Infecciones muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Reactivación viral</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zoster), en estudios clínicos con tofacitinib.</p> <p>Se aclara que se desconoce el impacto de tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis</p>

	<p>viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C.</p> <p>Se indica que la detección del virus de hepatitis se debe realizar de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con tofacitinib.</p> <p>Se advierte que el riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con tofacitinib, y es aún mayor en pacientes que viven en Japón o Corea, pacientes con un RAL &lt; 1000 células/mm<sup>3</sup>, pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos o pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p>
	<p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, y tarjeta de información para el paciente.</p>
	<p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p>
	<p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>
<b>Problema de seguridad</b>	<b>Cáncer de piel No-melanoma</b>
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han reportado casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados tofacitinib.</p> <p>Se aclara que el riesgo de CPNM es mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg</p>

	<p>dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día.</p> <p>Se indica realizar un examen periódico de la piel a los pacientes que posean mayor riesgo de cáncer de piel.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Anomalías de laboratorio-Anomalías en los Linfocitos</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que el tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo.</p> <p>Se informa que un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves.</p> <p>Se aclara que se debe evitar el inicio del tratamiento con tofacitinib en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>. Se indica que se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante.</p>



	<p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p> <p>Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento de linfocitos es <math>\geq 750</math> células/mm<sup>3</sup>.</p> <p>En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 750 células/mm<sup>3</sup>, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Se aclara que se puede reanudar el tratamiento cuando el recuento de RAL sea superior a 750 células/mm<sup>3</sup> y sea clínicamente apropiado.</p> <p>Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de linfocitos es <math>&lt; 750</math> células/mm<sup>3</sup>.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
<p>2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

Problema de seguridad	Anomalías de laboratorio-Neutropenia
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con el placebo.</p> <p>Se indica que no se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un bajo recuento absoluto de neutrófilos, menor de 1000 células/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Se informa que se debe controlar el recuento absoluto de neutrófilos al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p> <p>Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si el recuento absoluto de neutrófilos es &gt; 1000 células/mm<sup>3</sup>. En caso de reducciones persistentes en un rango de 500 – 1000 células/mm<sup>3</sup>, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000. En los pacientes que estén tomando 10 mg tofacitinib dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg tofacitinib dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.</p> <p>Se debe suspender la administración de tofacitinib si al repetir en un plazo de 7 días el recuento de neutrófilos es &lt; 500 células/mm<sup>3</sup>.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se</p>

	propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Anomalías de laboratorio-Anemia</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció una disminución de hemoglobina durante el tratamiento con tofacitinib.</p> <p>Se indica que se debe evitar el inicio del tratamiento en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (&lt; de 9 g/dl). Se indica que se debe controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4 – 8 semanas de tratamiento cada 3 meses en adelante.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p> <p>Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que se debe mantener la dosis de tofacitinib si hay una disminución ≤ de 2 g/dl y el valor de hemoglobina es ≥ 9 g/dl. Se deberá interrumpir el tratamiento si hay una disminución &gt; de 2 g/dl y el valor de hemoglobina es &lt; 8 g/dl. Se deberá mantener la interrupción del tratamiento con tofacitinib hasta que los valores de hemoglobina se normalicen.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.

	<p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Anomalías de laboratorio-Elevación de los lípidos</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un incremento en los parámetros lipídicos, durante el tratamiento con tofacitinib, que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).</p> <p>Se informa que los mayores efectos se observaron dentro de las 6 semanas de tratamiento. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Los pacientes deben tratarse según las guías para el tratamiento de hiperlipidemia.</p> <p>Se aclara que el aumento del colesterol total y el colesterol LDL relacionado con tofacitinib pueden reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, y lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.

	<p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Anomalías de laboratorio-Anomalías en las Enzimas Hepáticas</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib</p> <p>Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</p> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía

	para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Hipersensibilidad</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en contraindicaciones que el uso de tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún componente del producto.</p> <p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib (informe pos-comercialización del producto de referencia Xeljanz).</p> <p>Se aclara que las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves.</p> <p>Se indica que se debe suspender el tratamiento de forma inmediata si se presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas que puede observarse reacciones de hipersensibilidad al medicamento, angioedema, urticaria..</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.

médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>trastornos del metabolismo y nutrición</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dislipidemia, hiperlipidemia, deshidratación
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>trastornos psiquiátricos</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir insomnio
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde .

	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación: No corresponde</i>
	<i>Acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>trastornos del Sistema Nervioso</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir frecuentemente cefalea y poco frecuentemente parestesia
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación: No corresponde</i>
	<i>Acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Métodos y Criterios No corresponde</i>
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación: No corresponde</i>
	<i>Acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas No corresponde</i>
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Trastornos vasculares</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir hipertensión.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación: No corresponde</i>
	<i>Acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación: No corresponde</i>
	<i>Acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde</i>
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</i>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Trastornos del sistema Respiratorio</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir disnea, tos, congestión sinusal



1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Trastornos Gastrointestinales</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: lista de verificación de mantenimiento del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde

2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Trastornos del Tejido conectivo y Musculoquelético</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de las reacciones adversas que tofacitinib puede producir dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Tuberculosis</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en contraindicaciones</p> <p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,</li> <li>- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.</li> </ul> <p>Se aclara que se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de tofacitinib según las guías pertinentes. Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis latente, con análisis positivo, con un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de administrar tofacitinib. También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa</p>

	<p>y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.</p> <p>Se incluye dentro de las reacciones adversas poco frecuentes: tuberculosis, raras: tuberculosis diseminada y muy raras: tuberculosis del sistema nervioso central.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, y tarjeta de información para el paciente.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
<p>2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

Problema de seguridad	Neoplasias malignas y Trastornos Linoproliferativos
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.</p> <p>Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.</p> <p>Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la poscomercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.</p> <p>Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p>

2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Riesgo Cardiovascular</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que los pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tiene un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Los pacientes tratados con tofacitinib deben manejar los factores de riesgo (E.j. hipertensión, hiperlipidemia) como parte del control usual del paciente.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Perforaciones Gastrointestinales</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos llevados a cabo con tofacitinib, en pacientes con artritis reumatoide, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. Se informa que tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (E.j. pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Se aclara que los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Enfermedad Pulmonar Intersticial</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluyó en Advertencias y Precauciones que se recomienda precaución en los pacientes con historial de enfermedades pulmonares crónicas ya que pueden ser más propensos a las infecciones. Se han reportado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado fatales) en pacientes tratados con tofacitinib en artritis reumatoide, en estudios clínicos y en los reportes de pos venta del producto de referencia Xeljanz, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos. Se aclara que se debe tener precaución en los pacientes de origen asiático con AR ya que tienen un riesgo mayor de contraer enfermedad pulmonar intersticial.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.

médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Vacunas</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se recomienda, que antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente. Se aclara que la vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se indica que se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda

	<p>repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.</p> <p>Se informa que la vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluyó en el plan de gestión de riesgos del producto de referencia Xeljanz que se han informado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva en algunos pacientes que toman otros medicamentos que deprimen el sistema inmunitario.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.



formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Aumento de la inmunosupresión al combinar su uso con biológicos e inmunosupresores incluido agentes de depleción de linfocitos B.</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se debe evitar el uso de tofacitinib 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.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®

	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de tofacitinib con MTX, en comparación al uso de tofacitinib como monoterapia.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Incremento de la exposición de Tofacitinib cuando es administrado con CYP3A4 e inhibidores CYP2C19</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro Posología y Modo de administración indicando que 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

	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 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.</li><li>- 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.</li></ul> <p>Se incluye dentro de Interacciones Medicamentosa que debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. Se aclara que 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).</p> <p>Se informa que la exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de tofacitinib, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de tofacitinib. La administración concomitante de tofacitinib con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante</p>
--	--

	<p>con ketoconazol y fluconazol aumentó la Cmax de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la Cmax de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la FC de tofacitinib en pacientes con AR.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p>
	<p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor.</p>
	<p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p>
	<p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
<p>2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p>
	<p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>
<p><b>Problema de seguridad</b></p>	<p><b>Aumento de la incidencia de la severidad de efectos adversos en personas mayores</b></p>
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye dentro de Advertencias y precauciones, que se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes mayores de 65 años.</p> <p>Se incluye dentro de la información acerca de las reacciones adversas “Infecciones graves”, que en los estudios clínicos llevados a cabo por el producto de referencia Xeljanz, se informa que 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.</p> <p>Se incluye dentro de “Propiedades Farmacodinámicas”, Datos de seguridad en el RCP de Xeljanz que de acuerdo a un</p>

	estudio clínico realizado por el producto de referencia el riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento, y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Efecto en el feto y en el embarazo</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en la información de "Toxicología No Clínica", "Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad", que no se han realizado estudios clínicos formales sobre la fertilidad humana. Tofacitinib daña la fertilidad femenina pero no la fertilidad masculina en ratas. Se debe aconsejar a las mujeres que potencialmente podrían quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con tofacitinib y por lo menos 4 semanas después de la última dosis. Se incluye en "Contraindicaciones" que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante el embarazo.

	Se incluye en la información de “de “Toxicología No Clínica”, “Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad” que no existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que afecta el parto y el desarrollo peri-pos natal.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en la lactancia</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en “Contraindicaciones” que como medida de precaución se contraindica el uso de tofacitinib durante la lactancia. Se incluye en la información de de “Toxicología No Clínica”, “Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad” que no se sabe si se excreta en la leche materna. Se indica que como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y

educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento, lista de verificación de mantenimiento del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Efecto sobre la eficiencia de las vacunas a virus vivo y atenuado</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de “advertencias y precauciones” que, La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y tarjeta de información para el paciente.

	<p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en “Contraindicaciones” que tofacitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.</p> <p>Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.</p> <p>Se informa que, 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, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Tofacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.</p> <p>Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Se informa que en los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.



formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales” que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. 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. Se aclara que los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.</p> <p>En los estudios clínicos, no se ha evaluado tofacitinib en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina menores a 40 ml/min.</p> <p>Se incluye en “Propiedades Farmacocinéticas” que, 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 &lt; 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad</p>

	renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en pacientes con evidencia de hepatitis B o C</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye dentro de "Advertencias y Precauciones", Reactivación Viral que, se desconoce el efecto de tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib.

1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.
	<i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento.
	<i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en pacientes con transaminasas elevadas</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en Advertencias y Precauciones que se asoció un aumento en la incidencia del aumento de las enzimas hepáticas con tofacitinib. Se aclara que se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato.</p> <p>Se recomienda, una vez iniciado el tratamiento, realizar un control rutinario de las pruebas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Se aclara que si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco se debe suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.</p> <p>Se incluye en las reacciones adversas que, se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas</p>

	<p>hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN) en pacientes con AR. En aquellos pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARME administrados de forma concomitante, la interrupción del tratamiento con tofacitinib o la reducción de la dosis de tofacitinib, dio lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas. Se informa que 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.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento y lista de mantenimiento de inicio del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>
<b>Problema de seguridad</b>	<b>Uso en pacientes con neoplasias malignas</b>
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Se incluye en Advertencias y Precauciones que se deben considerar los riesgos y beneficios de tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias maligna diferente a cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se

	<p>considere continuar con tofacitinib en pacientes que presentan una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.</p> <p>Se informa que se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.</p> <p>Se informa que se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y durante la poscomercialización que incluyeron entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.</p> <p>Se aclara que se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> respaldar la identificación precoz de los signos y síntomas de reacciones adversas y su tratamiento oportuno.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Se propone la entrega de material informativo para el médico: Guía para el médico prescriptor, lista de verificación de inicio del tratamiento.</p> <p><i>Métodos y Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> Se propone realizar un análisis de gestión de riesgo a ser incluido en las actualizaciones de IPAS/PGR futuras, de acuerdo a la información recopilada por cada médico que prescriba INTRART®</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Periódico (cada 3 años)</p>
<p>2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde</p>

## 5. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (rutina y adicionales)
Tromboembolismo venoso (TEV)	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de riesgos</p>	<p>Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.</p> <p>Distribución de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> <li>✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento</li> </ul>
Infecciones Graves y Otras Infecciones	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de riesgos</p>	<p>Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.</p> <p>Distribución de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> <li>✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento</li> </ul>
Reactivación viral	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de riesgos</p>	<p>Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.</p> <p>Distribución de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> </ul>
Cáncer de piel No-melanoma	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p>	<p>Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el</p>

	Plan de Minimización de Riesgos	prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Anomalías de Laboratorio- Anomalías en los Linfocitos	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Anomalías de Laboratorio- Neutropenia	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Anomalías de Laboratorio- Anemia	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Anomalías de Laboratorio-	Farmacovigilancia de rutina y	Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas con los

Elevación de los Lípidos	Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Anomalías de Laboratorio-Elevación de la enzimas hepáticas	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Hipersensibilidad	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor
Trastornos del metabolismo y nutrición	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.  Ninguna Propuesta
Trastornos psiquiátricos	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.  Ninguna Propuesta
Trastornos del sistema nervioso	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.



	Plan de Minimización de Riesgos	Ninguna Propuesta
Trastornos vasculares	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.
	Plan de Minimización de Riesgos	Ninguna Propuesta
Trastornos del sistema respiratorio	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.
	Plan de Minimización de Riesgos	Distribución de: ✓ Tarjeta de información para el paciente
Trastornos Gastrointestinales	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.
	Plan de Minimización de Riesgos	Distribución de: ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ lista de verificación del mantenimiento del tratamiento
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Reacciones adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidos en el prospecto.
	Plan de Minimización de Riesgos	Ninguna propuesta
Tuberculosis	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa	Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas con los monitoreos requeridos se encuentran incluidas en el prospecto.
	Plan de Minimización de Riesgos	Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ Lista de verificación de inicio del tratamiento

Neoplasias malignas y Trastornos Linfoproliferativos	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Riesgo Cardiovascular	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Ninguna propuesta
Perforaciones Gastrointestinales	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidas en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ Lista de verificación de mantenimiento del tratamiento
Enfermedad Pulmonar Intersticial	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ Lista de verificación de mantenimiento
Vacunas	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento

Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Se encuentran incluido en el plan de minimización de riesgo del producto de referencia Xeljanz  Ninguna Propuesta
Aumento de la inmunosupresión al combinar el uso de tofacitinib con biológicos e inmunosupresores incluidos agentes de depleción de linfocitos B	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Aumento de riesgo de eventos adversos cuando Tofacitinib es administrado en combinación con MTX en pacientes con Artritis Psoriasica o Artritis Reumatoide	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor
Incremento de la exposición al Tofacitinib cuando es administrado CYP3A4 e inhibidores CYP2C19.	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Posología y modo de administración, Interacciones medicamentosas con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor
Aumento de incidencia de severidad de efectos adversos en personas mayores.	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor ✓ Tarjeta de información para el paciente ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento

		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lista de verificación de mantenimiento del tratamiento</li> </ul>
Efecto en el feto y en el embarazo	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de Riesgos</p>	<p>Contraindicaciones y Toxicología no clínica, “Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad” con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.</p> <p>Distribución de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> <li>✓ lista de verificación de mantenimiento del tratamiento</li> </ul>
Uso durante la Lactancia	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de Riesgos</p>	<p>Contraindicaciones, Toxicología no clínica, “Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad” con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.</p> <p>Distribución de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> <li>✓ lista de verificación de mantenimiento del tratamiento</li> </ul>
Efectos sobre la eficacia de las vacunas a virus vivo y atenuado.	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p> <p>Plan de Minimización de Riesgos</p>	<p>Advertencias y Precauciones, reacciones adversas con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.</p> <p>Distribución de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Guía del médico prescriptor</li> <li>✓ Tarjeta de información para el paciente</li> <li>✓ lista de verificación de inicio del tratamiento</li> </ul>
Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa	<p>Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa</p>	<p>Contraindicaciones, Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales”, Farmacocinética con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el</p>

	Plan de Minimización de Riesgos	prospecto. Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Uso en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Posología y modo de administración en el “Uso en poblaciones especiales”, Farmacocinética con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de: ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Uso en pacientes con evidencia de Hepatitis B o C	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento
Uso en pacientes con transaminasas elevadas	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, reacciones adversas con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento ✓ lista de verificación de mantenimiento del tratamiento
Uso en pacientes con neoplasias malignas	Farmacovigilancia de rutina y Farmacovigilancia activa  Plan de Minimización de Riesgos	Advertencias y Precauciones, con los monitoreos requeridos, se encuentran incluidos en el prospecto.  Distribución de ✓ Guía del médico prescriptor ✓ lista de verificación de inicio del tratamiento



**PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE PGR**

<b>Nombre</b>	Farm. Myriam Rozenberg
<b>Cargo</b>	Responsable de Farmacovigilancia
<b>Teléfono</b>	5555-1600
<b>Correo electrónico</b>	mjrozenberg@richmondlab.com



## **6. PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS ACTUALIZADOS**

La actualización del documento con los resultados del Plan de Gestión de Riesgos aplicado se realizará en forma semestral los dos primeros años tras el inicio de la comercialización, luego anualmente los dos años siguientes, y luego cada tres años a partir del 5<sup>to</sup> año.



## **7. DETALLES DEL PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO**

Laboratorios Richmond llevará a cabo el presente Plan de Minimización de Riesgos visitando a los médicos y centros de salud, donde repartirá las listas de verificación de inicio del tratamiento, la lista de verificación de mantenimiento del tratamiento, la guía del médico prescriptor y la tarjeta de información para el paciente. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.

De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio.



## INSTRUCCIONES PARA NOTIFICACIONES DE EVENTOS ADVERSOS

Lea atentamente toda la hoja antes de completarla, de este modo podrá llenarla con la mayor cantidad de datos posibles en sus casilleros correspondientes.

**Escriba con letra clara**, esto facilitará la evaluación y clasificación del evento.

Se define **evento adverso** como cualquier suceso médico nocivo y no intencionado que puede presentarse durante el tratamiento con un producto, pero que no tiene necesariamente una relación causal con el mismo. Un **efecto adverso** es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.

### **Datos del paciente:**

Escriba los datos conocidos del paciente. Puede usar iniciales para proteger la identidad del mismo.

### **Descripción del evento adverso:**

Indique los signos y síntomas del evento adverso que desencadenó la notificación, incluyendo fecha de inicio y finalización. Aunque se trate de una reacción adversa conocida, es importante su notificación.

### **Medicamento:**

Escriba en primer lugar el producto que usted cree que es el responsable del evento adverso. Indique el nombre genérico y el nombre comercial; la dosis; su frecuencia y vía de administración; las fechas de comienzo y final del tratamiento; las indicaciones de uso; número de dosis recibidas por el paciente; si se sospecha de falta de eficacia es importante consignar el nombre comercial, la fecha de vencimiento y el número de lote.

### **Exámenes complementarios relevantes:**

Describa si existen exámenes complementarios de importancia que sean relevantes en el evento adverso junto con su resultado.



**Condiciones médicas relevantes:**

Indique la enfermedad de base y toda condición médica previa, de importancia.

**Medicación concomitante:**

Indique si el paciente recibió otra medicación o terapias alternativas (hierbas, venenos de serpientes, medicamentos homeopáticos, etcétera).

**Resultado:**

Marque con una cruz los casilleros necesarios.

**Datos del comunicador del evento adverso (optativo):**

Pueden ser sólo iniciales y contar con lo indispensable para canalizar una respuesta, si fuera necesario.

País: Argentina		Provincia:		Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):			
<b>TIPO DE REPORTE</b> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/>				Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):			
<b>DATOS DEL PACIENTE:</b> Apellido..... Nombre..... Peso.....Edad.....Sexo.....				Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):			
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración)				Resultado			
				Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado ad integrum <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Muerte; fecha: <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Requirió o prolongó la hospitalización <input type="checkbox"/>			
MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis, frecuencia y vía de admin.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Indicación de uso	Fecha de vencim.	N°Lote/serie
¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				<b>DATOS DEL COMUNICADOR</b> Apellido y Nombre..... Lugar de trabajo..... Dirección..... Profesión..... Teléfono/Fax..... E-mail.....			
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)			
Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)				PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA			
Imputabilidad				Notificación N°:			
Intensidad				Código ATC:			
				Código R. Adv:			
Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011): 4340-0866 <a href="mailto:snfvq@anmat.gov.ar">snfvq@anmat.gov.ar</a> <a href="http://www.anmat.gov.ar">www.anmat.gov.ar</a>							

Glosario:

ALT	Alanina aminotransferasa
ApoA1	Apolipoproteína A1
ApoB	Apolipoproteína B
APs	Artritis psoriásica
AR	Artritis reumatoide
AST	Aspartato aminotransferasa
CU	Colitis Ulcerosa
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
HDD	Lipoproteínas de alta densidad
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LSN	Límite superior normal
MTX	Metatrexato
RAL	Recuento absoluto de linfocitos
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
TEV	Tromboembolismo venoso

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**INTRART®**

**TOFACITINIB 5 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:**

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscaramelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

\*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

\*\* Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**INTRART®** es un inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA29

**INDICACIONES**

**Artritis Reumatoidea**

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

### **Artritis Psoriásica**

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

### **Colitis Ulcerosa**

INTRART® 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.

## **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **Mecanismo de acción**

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

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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

Después del tratamiento a largo plazo, los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los

recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos.

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea 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 reumatoidea, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

## FARMACOCINÉTICA

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

### Absorción y Distribución

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

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

### Metabolismo y eliminación

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

metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib.

No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

### Farmacocinética en pacientes

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

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa estuvieron en consonancia con los de los pacientes con artritis reumatoidea.

## **Poblaciones específicas**

### Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una



dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).

#### Insuficiencia hepática

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

INTRART® 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.

#### Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

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

#### *Ajuste de la dosis*

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra en combinación Metatrexato.

#### 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.

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 del tratamiento en Colitis Ulcerosa*

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 período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día.

#### Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas.

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

**Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia**

<b>Recuento Absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<b>Valor de laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento de linfocitos mayor o igual a 750	La dosis se debe mantener

Recuento de linfocitos entre 500 y 750	<p>En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750.</p> <p>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.</p> <p>En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado</p>
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe suspenderse

No se recomienda el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia**

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<b>Valor de laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	La dosis se debe mantener
Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	<p>En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000.</p> <p>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.</p> <p>Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado</p>
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse

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

**Tabla 3: Ajustes de la dosis para anemia**

Valores bajos de hemoglobina ( <i>ver Advertencias y Precauciones</i> )	
Valor de laboratorio (g/dl)	Recomendación
Menor o igual a una disminución de 2 g/dl y mayor o igual a 9,0 g/dl	la dosis se debe mantener
Reducción superior a 2g/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 farmacológicas

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

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.
- 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.

Poblaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

**Insuficiencia hepática**

**Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática**

Categoría de 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.
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### ***Insuficiencia renal***

**Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal**

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

### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años. No se dispone de datos.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **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 de TNF, los antagonistas de la interleucina (IL)- 1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los antagonistas de la IL- 17, los

antagonistas de la IL-12/IL-23, los antagonistas de las integrinas, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

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

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

### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV.

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

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

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (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.

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

### **Infecciones graves**

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

reumatoidea que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes.

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.

### **Tuberculosis**

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

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

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

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

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

### **Reactivación viral**

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

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con artritis reumatoidea prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

### **Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo**

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con artritis reumatoidea, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.



Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

### **Cáncer de piel no melanoma**

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.

### **Enfermedad pulmonar intersticial**

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de artritis reumatoidea 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 artritis reumatoidea tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

### **Perforaciones gastrointestinales**

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

### **Riesgo cardiovascular**

Los pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

### **Enzimas hepáticas**

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las

causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

### **Hipersensibilidad**

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

### **Parámetros analíticos**

#### **Linfocitos**

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

#### **Neutrófilos**

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Se debe vigilar el recuento absoluto de neutrófilos al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del recuento absoluto de neutrófilos ver la información en “Posología”.

#### **Hemoglobina**

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

#### **Control de lípidos**

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con un aumento en los parámetros lipídicos tales como colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja

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

### **Vacunas**

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

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

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

### **Excipientes con efecto conocido**

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 FARMACOLÓGICAS**

### **Interacciones medicamentosas**

Tofacitinib no es un inhibidor ni inductor de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1,

OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

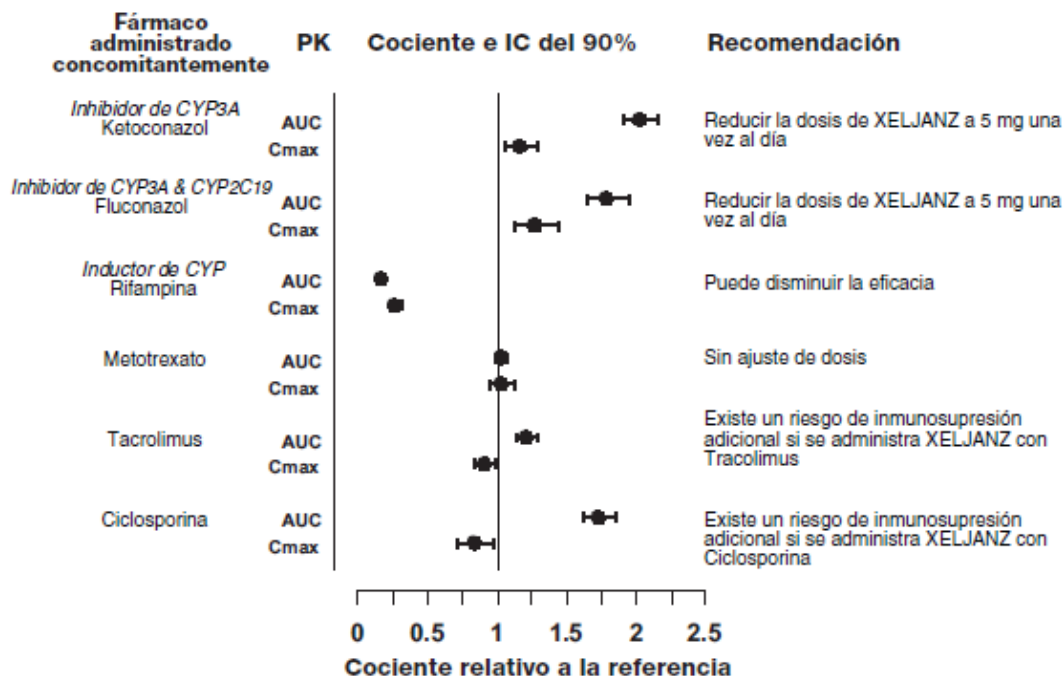
**Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib**

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

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

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

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



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

<sup>a</sup> 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

**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 artritis reumatoidea, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C<sub>max</sub> de MTX en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de MTX no justifica el ajuste de la dosis individualizada de MTX.

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad**

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o

virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 o 3 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 o 2,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente 1 o 0,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/postnatal. 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.

### Embarazo

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

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.

Fertilidad

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

## REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

**Artritis reumatoidea**

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones adversas).

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

**Artritis psoriásica**

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea 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 trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes son colitis ulcerosa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de artritis reumatoidea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos 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 orden decreciente de gravedad.

**Tabla 6: Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	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, Fascitis necrosante, Bacteriemia, Bacteriemia estafilocócica, Neumonía por <i>otp</i> , Neumonía neumocócica, Neumonía bacteriana, Encefalitis, Infección micobacteriana atípica, Infección por citomegalovirus, Artritis	Tuberculosis del sistema nervioso central, Meningitis criptocócica, Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex	



Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			Bacteriana,		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia, Linfopenia, Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento*, Angioedema*, Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia, Hiperlipidemia, Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea, Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Vómitos, Diarrea, Náuseas, Gastritis, Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática, Elevación de enzimas hepáticas, Transaminasas elevadas, Prueba anormal de función hepática, Gamma-glutamil-transferasa elevada,			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema, Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético, Inflamación articular, Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, Edema, periférico, Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa 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

## SOBREDOSIFICACIÓN

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

### Tratamiento o manejo de la sobredosis

Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta 100 mg inclusive en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimine dentro de las 24 horas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:  
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado y acondicionado en:  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

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

“Fecha de última revisión ....”



**INTRART®  
(TOFACITINIB 5 mg)**

**GUÍA PARA PRESCRIPTORES**

<b>Nombre comercial</b>	INTRART®
<b>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)</b>	Tofacitinib 5 mg
<b>Versión n°</b>	01

## GUÍA PARA PRESCRIPTORES

### Dosificación, administración y gestión de riesgos

Esta guía de prescriptores tiene por objeto proporcionar orientación sobre INTRART® a los médicos prescriptores con respecto a las indicaciones terapéuticas, la dosificación y la administración, incluidas las consideraciones para la administración, las instrucciones sobre monitoreo de los parámetros de laboratorio, las precauciones y advertencias, el asesoramiento al paciente y la notificación de eventos adversos.

El propósito de la guía para prescriptores es informar a los profesionales de la salud como pueden minimizar los riesgos importantes asociados con INTRART®.

### CONTENIDOS

- 1. Indicaciones terapéuticas**
- 2. Posología y forma de administración**
- 3. Consideraciones para la administración**
  - ✓ Contraindicaciones
  - ✓ Antes de administrar INTRART®
- 4. Monitoreo de los parámetros de laboratorio**
- 5. Advertencias y Precauciones especiales de uso**
  - ✓ Combinación con otras terapias
  - ✓ Tromboembolismo venoso
  - ✓ Artritis reumatoidea
  - ✓ Colitis ulcerosa
  - ✓ Infecciones serias
  - ✓ Tuberculosis
  - ✓ Reactivación viral
  - ✓ Malignidades y trastorno linfoproliferativo
  - ✓ Cáncer de piel no melanoma
  - ✓ Enfermedad pulmonar intersticial
  - ✓ Perforaciones gastrointestinales
  - ✓ Vacunación
- 6. Uso en poblaciones especiales**
  - ✓ Pacientes con insuficiencia renal
  - ✓ Pacientes con insuficiencia hepática
  - ✓ Pacientes de edad avanzada
  - ✓ Pacientes pediátricos
  - ✓ Embarazo y lactancia
  - ✓ Mujeres en edad fértil
- 7. Asesoramiento al paciente**
  - ✓ Informe de eventos adversos
  - ✓ Comunicación de riesgos

## 1. Indicaciones terapéuticas

### Artritis reumatoidea

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

### Artritis Psoriásica

**INTRART®** en combinación MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (Aps) en pacientes adultos que ha tenido una respuesta inadecuada o han sido intolerantes a un tratamiento previo con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

### Colitis Ulcerosa

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

## 2. Posología y forma de administración

### Artritis Reumatoidea (AR)

La posología recomendada para AR es comprimidos recubiertos de 5 mg por vía oral dos veces al día. Esto no se debe exceder.

### Artritis Psoriásica (AP)

La posología recomendada para APs es comprimidos recubiertos de 5 mg administrados por vía oral dos veces al día. Esto no debe excederse.

### Colitis Ulcerosa (CU)

#### Tratamiento de inducción para CU (semanas 0 a semana 8, con extensión a la semana 16 según sea necesario)

La dosis recomendada para la CU es de 10 mg de tofacitinib, comprimidos recubiertos administrados por vía oral dos veces al día para inducción durante 8 semanas. Para los pacientes que no logran un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8 la dosis de inducción de 10 mg de comprimidos recubiertos dos veces al día se puede extender por un período adicional de 8 semanas (16 semanas en total), seguidas de comprimidos

recubiertos de 5 mg dos veces al día para mantenimiento. La terapia de inducción con **INTRART®** debe suspenderse en cualquier paciente que no muestre evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

#### Tratamiento de mantenimiento para CU (período de inducción posterior)

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos administrados por vía oral dos veces al día. Tofacitinib 10 mg comprimidos recubiertos dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento no se recomienda en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

Para los pacientes con CU que no tienen un mayor riesgo de TEV, tofacitinib 10 mg comprimidos recubiertos por vía oral dos veces al día puede considerarse si el paciente experimenta una disminución en la respuesta al tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y no responde al tratamiento alternativo opcional para la CU con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del FNT). Los comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento deben usarse 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 **INTRART®**, los corticosteroides pueden reducirse y/o discontinuarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

#### Retiro en CU

Si se interrumpe la terapia, se puede considerar reiniciar el tratamiento con **INTRART®**. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar la reinducción con tofacitinib 10 mg comprimidos recubiertos dos veces al día. El período de interrupción del tratamiento en estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia puede recuperarse en 8 semanas con comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día.

El tratamiento con **INTRART®** de pacientes con AR, APs y CU debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones respectivas.

**INTRART®** debe evitarse en combinación con productos biológicos e inmunosupresores potentes debido a la posibilidad de una inmunosupresión aumentada y un mayor riesgo de infección.

La dosis de **INTRART®** debe reducirse a la mitad en pacientes que reciben inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ej., Ketoconazol) y en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada del CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (por ej., fluconazol) como sigue:



La dosis de **INTRART®** debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que reciben 5mg dos veces al día.

La dosis de **INTRART®** debe reducirse a 5 mg dos veces al día en pacientes con CU que reciben 10 mg dos veces al día

### 3. Consideraciones para la administración

- ✓ CONTRAINDICACIONES
  - Hipersensibilidad a la (s) sustancia (s) activa (s) o a alguno de los excipientes enumerados en la fórmula cualicuantitativa indicada en el prospecto.
  - Tuberculosis activa (TB) u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.
  - Insuficiencia hepática severa
  - Embarazo y Lactancia
  
- ✓ ANTES DE ADMINISTRAR INTRART®
  - Discuta los riesgos con los pacientes usando la tarjeta de información para el paciente y la lista de verificación del inicio del tratamiento con **INTRART®**.
  - Usar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV.
  - Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con **INTRART®** cuidadosamente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, incluidos los pacientes:
    - ✓ Con infecciones recurrentes.
    - ✓ Que han estado expuestos a la tuberculosis (TB).
    - ✓ Con antecedentes de una infección grave u oportunista.
    - ✓ Quienes han residido o viajado en áreas de TB endémica o micosis endémicas.
    - ✓ Quienes tienen afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones como diabetes mellitus.
    - ✓ Mayores de 65 años. En pacientes mayores de 65 años tofacitinib solo se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible.
  - Evaluar y revisar al paciente en busca de infección tuberculosa activa o latente. Los pacientes con TB latente deben ser tratados con terapia antimicrobiana estándar antes de administrar **INTRART®**.
  - Todos los pacientes deben estar al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales. La reactivación viral y los casos de reactivación viral del herpes (por ej., herpes zoster) se observaron en estudios clínicos.
  - El riesgo de herpes zoster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con **INTRART®**.
  - La detección de la hepatitis viral debe realizarse de acuerdo con las guías clínicas.

- Considere los riesgos y beneficio del tratamiento con INTRART® antes de iniciar la terapia en pacientes con antecedentes o con malignidad actual que no sea un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando consideren continuar con INTRART® en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna
- Verifique los parámetros de laboratorio de los pacientes, incluidos linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, lípidos y enzimas hepáticas. No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con :
  - ✓ Recuento bajo de Linfocitos ( $<0.75 \times 10^9$  células/L)
  - ✓ Bajo recuento absoluto de Neutrófilos ( $<1.0 \times 10^9$  células /L)
  - ✓ Bajo nivel hemoglobina ( $<9$  g/dL)

**Los pacientes tratados con INTRART® deben recibir una tarjeta de información para el paciente.** Laboratorios Richmond proporcionará esta tarjeta a los pacientes a través de los médicos.

**Se debe recomendar a los pacientes que guarden esta tarjeta con ellos durante 2 meses después de tomar la última dosis de INTRART®.**

#### 4. Monitoreo de los Parámetros de Laboratorio

Parámetros de laboratorio	Rutina de monitoreo	Valores de laboratorio	Acciones recomendadas
<b>Linfocitos (RAL)</b>	Al inicio y luego de cada 3 meses	Mayor que o igual a $0.75 \times 10^9$ células/L	Se debe mantener la dosis
		Entre $0.50$ y $0.75 \times 10^9$ células /L (confirmado por repetición del ensayo)	La dosis debe reducirse o interrumpirse hasta que el recuento de linfocitos sea mayor que $0.75 \times 10^9$ células/L Para los pacientes que reciben tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Para los pacientes con CU que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a 5 mg de tofacitinib dos veces al día. Cuando el RAL sea mayor a 0.75, reanude el tratamiento como sea clínicamente más apropiado
		Menor que $0.50 \times 10^9$ células /L (confirmado por repetición del ensayo)	La dosis se debe discontinuar
<b>Neutrófilos (RAN)</b>	Al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas y luego cada 3 meses	RAN mayor que o igual a $1.0 \times 10^9$ células/L	Se debe mantener la dosis
		RAN $0.50-1.0 \times 10^9$ células/L	Para disminuciones persistentes en este rango, reducir o interrumpir la dosis hasta que el RAN sea mayor $1.0 \times 10^9$ células /L Para los pacientes que reciben tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Para los pacientes con CU que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a 5mg de tofacitinib dos veces al día. Cuando el RAN sea mayor que $1.0 \times 10^9$ células/L reanude el tratamiento como sea clínicamente más apropiado
		RAN menor que $0.50 \times 10^9$ células/L	La dosis se debe discontinuar
<b>Hemoglobina</b>	Al inicio del tratamiento,	Disminución menor o igual a 2	Se debe mantener la dosis

	después de 4 a 8 semanas y luego cada 3 meses	g/dL Y mayor o igual a 9.0 g/dL Disminución mayor que 2 g/dL o Menor que 8 g/dL (confirmado por repetición del ensayo)	Interrumpir la dosis hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado
<b>Lípidos</b>	Después de 8 semanas desde el inicio de la terapia	NA	Gestionado de acuerdo a las directrices clínicas para la gestión de la hiperlipidemia
<b>Enzimas Hepáticas</b>	Monitoreo de rutina	NA	Después del inicio, pronto monitoreo de rutina de pruebas hepáticas. Se recomienda investigar las causas de las elevaciones de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por fármacos

RAL, recuento absoluto de linfocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; NA, no aplicable

## 5. Advertencias y precauciones especiales de uso

### Combinación con otras terapias

- No se ha estudiado y se debe evitar el uso de INTRART® en combinación con productos biológicos como antagonistas de FNT, antagonistas IL-1R, antagonistas IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas IL-17, antagonistas IL-12/IL-23, antiintegrinas de coestimulación selectivos o inmunosupresores potentes como azotioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.
- Hay una mayor incidencia de eventos adversos para la combinación de tofacitinib más MTX, versus tofacitinib como monoterapia en ensayos clínicos de AR.

### Tromboembolismo venoso (TEV)

- Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que toman tofacitinib. Se observa TEV con una incidencia aumentada y dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de FNT. La mayoría de estos eventos fueron graves y algunos casos de EP resultaron en la muerte.

**INTRART®** debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocido de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

- Los factores de riesgo de TEV incluyen:
  - ✓ TEV anterior
  - ✓ Pacientes sometidos a cirugía mayor
  - ✓ inmovilización
  - ✓ infarto de miocardio (dentro de los 3 meses anteriores)
  - ✓ insuficiencia cardíaca
  - ✓ Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal
  - ✓ Trastorno de coagulación hereditario
  - ✓ malignidad
- También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como edad, obesidad (IMC  $\geq 30$ ), diabetes, hipertensión, tabaquismo. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para evaluar los cambios en el riesgo de TEV. No se recomienda en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos, tofacitinib 10 mg comprimidos recubiertos dos veces al día, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.
- Se debe informar a los pacientes los posibles síntomas de TEV y buscar atención médica inmediata si experimentan estos síntomas. Evalúe rápidamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda **INTRART®** en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

#### Infecciones graves

- Se han informado de infecciones graves y, en ocasiones, fatales debidas a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben tofacitinib.
- Las infecciones graves más comunes reportadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis herpes zoster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, la TB y otras infecciones por micobacterias, criptococos, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zoster multidermatómico, citomegalovirus, infecciones por virus B y listeriosis se informaron con tofacitinib. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada, y los pacientes a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes como MTX o corticosteroides, que además de la artritis reumatoidea o la artritis psoriásica, pueden predisponerlo a infecciones. También pueden ocurrir otras infecciones graves que no se informaron en estudios clínicos (por ej., coccidioidomicosis). El riesgo de infecciones oportunistas es mayor en las regiones geográficas asiáticas.
- Se debe controlar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con **INTRART®**. El tratamiento debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con **INTRART®** debe someterse a pruebas de diagnóstico rápidas y completas

apropiadas para un paciente inmunocomprometido, se debe iniciar una terapia antimicrobiana adecuada y se debe monitorear de cerca al paciente.

- Se recomienda precaución cuando se usa el tratamiento con **INTRART®** en los siguientes pacientes.
  - Pacientes de edad avanzada y diabéticos dado que hay una mayor incidencia de infecciones en general.
  - Pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que pueden ser más propensos a las infecciones.
  - Pacientes con linfopenia
- En pacientes mayores de 65 años, **INTRART®** solo debe considerarse si no se dispone de un tratamiento alternativo adecuado debido al mayor riesgo de infecciones graves.

### Tuberculosis

- Los riesgos y beneficios deben considerarse antes de iniciar **INTRART®** en pacientes:
  - Que han estado expuestos a la tuberculosis
  - Quienes han residido o viajado en áreas de TB o micosis endémicas
- Los pacientes deben ser evaluados y controlados para detectar infección latente o activa previa y seguir las pautas de control durante la administración de **INTRART®**.

### Reactivación viral

- La reactivación viral y los casos de reactivación del virus del herpes (por ej. *Herpes zoster*) se observaron en estudios clínicos con tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zoster parece aumentar en :
  - Pacientes japoneses y coreanos
  - Pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a  $1.0 \times 10^9$  células/L
  - Pacientes con AR de larga data que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos.
  - Pacientes con CU tratados con comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día

### Malignidades y trastornos proliferativos [excluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM)]

- Los riesgos y beneficios del tratamiento con **INTRART®** deben considerarse antes de iniciar la terapia en pacientes con cáncer actual o con antecedentes de malignidad que no sea un cáncer de piel no melanoma (CPNM) ingresado con éxito o cuando se considere continuar con **INTRART®** en pacientes que desarrollan un tumor maligno. Existe la posibilidad de que **INTRART®** afecte las defensas del huésped contra los tumores malignos
- Se han observado linfomas en pacientes tratados tofacitinib. Los pacientes con AR particularmente aquellos con enfermedad altamente

activa, pueden estar en mayor riesgo (hasta varias veces) que la población general para el desarrollo del linfoma. El papel de tofacitinib en el desarrollo del linfoma es incierto.

- Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos con tofacitinib, que incluyen, en otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.
- Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y el curso de los tumores malignos.

#### Cáncer de piel no melanoma

- Se han notificado casos de 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 un examen periódico de la piel para pacientes que tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de piel.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

- Se han informado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de AR aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus Quinasa (JA) en estos eventos. Se sabe que los pacientes asiáticos con AR tienen un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

#### Perforaciones gastrointestinales

- Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus-quinasa en estos eventos.
- **INTRART®** debe usarse con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes con uso concomitante de corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos). Los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales al inicio deben ser evaluados de inmediato para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

#### Vacunación

- Antes de iniciar **INTRART®**, se recomienda que todos los pacientes estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales.
- Se recomienda que las vacunas vivas no se administren simultáneamente con **INTRART®**. La decisión de usar vacunas vivas antes del tratamiento con **INTRART®** debe tener en cuenta la inmunosupresión preexistente en un paciente dado.

- La vacunación profiláctica con zoster debe considerarse de acuerdo con las guías de vacunación. Se debe prestar especial atención a los pacientes con artritis reumatoidea de larga data que hayan recibido dos o más FARMEs biológicos previos. Si se administra la vacuna zoster viva, solo debe administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que son seropositivos para el virus de la varicela zoster (VZV). Si el historial de varicela se considera dudoso o poco confiable, se recomienda hacer una prueba de anticuerpos contra VZV.
- La vacunación con vacunas vivas debe realizarse al menos 2 semanas pero preferiblemente 4 semanas antes del inicio de **INTRART®** o de acuerdo con las pautas de vacunación actuales con respecto a los medicamentos inmunomoduladores.

## 6. Uso en poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia renal

- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 – 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min): la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día (indicado en AR). La dosis debe reducirse a 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es 10 mg dos veces al día en pacientes con CU. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben permanecer con una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

### Pacientes con insuficiencia hepática

- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A)
- Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B): la dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5mg dos veces al día (indicado en la AR). La dosis debe reducirse a 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día en pacientes con CU.
- **INTRART®** no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

### Pacientes de edad avanzada

- No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más. Hay datos limitados en pacientes de 75 años o más.
- Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con **INTRART®** cuidadosamente en pacientes mayores de 65 años. En pacientes



mayores de 65 años, **INTRART®** solo debe considerarse si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible.

#### Pacientes pediátricos

- Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menos de 18 años. No hay datos disponibles

#### Embarazo y lactancia

- El uso de **INTRART®** durante el embarazo está contraindicado.
- El uso de **INTRART®** durante la lactancia está contraindicado.

#### Mujeres en edad fértil

- Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **INTRART®** y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

### **7. Asesoramiento al paciente**

**Es importante que discuta con sus pacientes los riesgos asociados con el uso de INTRART® y, en los casos que aplique, con sus cuidadores.**

Se ha elaborado una Tarjeta de información para el paciente para ayudar a los pacientes a comprender los riesgos asociados con **INTRART®** y recordarles que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquiera de los signos y síntomas enumerados.

Es importante que los médicos:

- Proporcionen la tarjeta de información del paciente a cada paciente que se le recete **INTRART®**
- Recordar a los pacientes que usen la tarjeta de información del paciente
- Discutir los riesgos con cada paciente y asegurar que el paciente comprenda los riesgos potenciales del tratamiento
- Asegúrese de que los pacientes lleven la tarjeta de información del paciente, especialmente cuando visiten el consultorio del médico o la sala de emergencias

Debe recordar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan alguno de los siguientes signos y síntomas:

- Falta de aire repentina o dificultad para respirar, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo mientras toma **INTRART®**, ya que estos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o las venas.
- Experimenta posibles síntomas o reacciones alérgicas como opresión en el pecho, sibilancias, mareos intensos o aturdimiento,

- hinchazón de los labios, lengua o garganta, picazón cutánea al tomar **INTRART®**, o poco después de tomar **INTRART®**.
- Desarrolla síntomas de una infección, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso o cansancio excesivo.
  - Desarrolla síntomas de herpes zoster, como sarpullido o ampollas dolorosas.
  - Ha estado en contacto cercano con una persona con TB
  - Observa cualquier nuevo crecimiento en la piel o cualquier cambio en lunares o manchas existentes.
  - Desarrolla síntomas de enfermedades pulmonares intersticiales, como la pérdida de aire.
  - Desarrolla signos y síntomas abdominales como dolor de estómago, dolor abdominal, sangre en las heces o cualquier cambio en los hábitos intestinales con fiebre
  - Desarrollar piel amarilla, náuseas o vómitos
  - Deben recibir alguna vacuna. Los pacientes no deben recibir ciertos tipos de vacunas mientras toman **INTRART®**
  - Quedar embarazada o planear quedar embarazada

#### Informes de eventos adversos

Es importante informar sospechas de reacciones adversas. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento

Si al administrar **INTRART®**, Ud. evalúa que hay falta de eficacia o que hay evidencia de reacción adversa grave, o inesperada; le solicitamos comunicarse rápidamente con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600, para que podamos realizar la notificación correspondiente ante la ANMAT. Una persona del Laboratorio, se comunicará con Ud. dentro de las 24 horas.

Al informar eventos adversos, proporcione tanta información como le sea posible, incluida la información sobre los antecedentes médicos, cualquier medicamento concomitante, inicio y fechas de tratamiento.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) viene trabajando desde hace varios años para mejorar la calidad de la información obtenida a partir de las reacciones adversas producidas por los medicamentos. A tal efecto, se aprobó la Disposición ANMAT 2438/00 donde se incluye a la industria farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia en donde se acuerdan las definiciones adoptadas por nuestra autoridad sanitaria para la denominación de las reacciones adversas, ver el cuadro a continuación:

### Definiciones ANMAT

**Reacción adversa a medicamentos (RAM) ó Efecto Adverso:** Efecto no deseado atribuible a la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) o efectos adversos clasifican en:

**Reacción adversa inesperada:** Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido reportada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo.

**Reacción adversa grave:** Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

**Evento adverso:** Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de relación causal.

**Efecto adverso esperado:** Reacción que ha sido descrita en la rotulación de producto

**Falta de eficacia:** Falla inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente una investigación científica.

### Comunicación de riesgos

Para comunicar ciertos riesgos sobre **INTRART®**, Laboratorios Richmond ha trabajado en un plan de comunicación detallado para comunicar los riesgos descritos en el prospecto del producto, que incluye los siguientes elementos:

- ✓ Tarjeta de información del paciente
- ✓ Guía para prescriptores
- ✓ Lista de verificación de inicio del tratamiento
- ✓ Lista de verificación de mantenimiento del tratamiento

Las dos listas de verificación de tratamiento (lista de verificación de inicio y lista de verificación de mantenimiento), están desarrolladas para su uso antes y durante el tratamiento con **INTRART®** y tienen por objeto recordarle los riesgos asociados con el uso de **INTRART®** y las pruebas recomendadas antes y durante el tratamiento con **INTRART®**.

## LISTA DE VERIFICACIÓN DE INICIO DE TRATAMIENTO

<b>Nombre comercial</b>	INTRART®
<b>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)</b>	Tofacitinib 5 mg
<b>Versión n°</b>	01

## LISTA DE VERIFICACIÓN DE INICIO DEL TRATAMIENTO

Para uso cuando se inician pacientes en tratamiento con INTRART®.

Paciente: .....

Fecha (DD/MM/AAAA) -----/-----/-----

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto permitirá la rápida identificación de nueva información de seguridad. Los eventos adversos se deben informar a Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600, para que podamos realizar la notificación correspondiente ante la ANMAT.

### Introducción

#### Artritis reumatoidea (AR)

**INTRART®** es un inhibidor de las Janus quinasas y en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa (AR) de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. **INTRART®** puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

La posología recomendada es de 5 mg dos veces al día, que no debe excederse.

#### Artritis psoriásica (AP)

**INTRART®** en combinación MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o han sido intolerantes a un tratamiento previo con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

La posología recomendada es de 5 mg dos veces al día, que no debe excederse.

### Colitis ulcerosa (CU)

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

#### Tratamiento de inducción para CU (semanas 0 a semana 8, con extensión a la semana 16 según sea necesario)

La dosis recomendada para la CU es de 10 mg, comprimidos recubiertos administrados por vía oral dos veces al día para inducción durante 8 semanas. Para los pacientes que no logran un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8 la dosis de inducción de 10 mg, comprimidos recubiertos dos veces al día se puede extender por un período adicional de 8 semanas (16 semanas en total), seguidas de comprimidos recubiertos de 5 mg dos veces al día para mantenimiento. La terapia de inducción con **INTRART®** debe suspenderse en cualquier paciente que no muestre evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

#### Tratamiento de mantenimiento para CU (período de inducción posterior)

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

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

Para los pacientes con CU que no tienen un mayor riesgo de TEV, tofacitinib 10 mg, comprimidos recubiertos por vía oral dos veces al día puede considerarse si el paciente experimenta una disminución en la respuesta al tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y no responde al tratamiento alternativo opcional para la CU con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del FNT). Los comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento deben usarse 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 **INTRART®**, los corticosteroides pueden reducirse y/o discontinuarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

#### Retiro en CU

Si se interrumpe la terapia, se puede considerar reiniciar el tratamiento con **INTRART®**. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar la reinducción con tofacitinib 10 mg, comprimidos recubiertos dos veces al día. El

período de interrupción del tratamiento en estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia puede recuperarse en 8 semanas con comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día.

El tratamiento con **INTRART®** de pacientes con AR, APs y CU debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones respectivas.

Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que toman tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo de TEV dependiente de la dosis en un estudio clínico con tofacitinib, en comparación con los inhibidores de FNT.

Se han notificado casos de infecciones graves, herpes zoster, tuberculosis (TB) y otras infecciones oportunistas, malignidad, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y anomalías de laboratorio en pacientes tratados con tofacitinib en estudios clínicos.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas y anomalías de laboratorio para una identificación temprana de estos riesgos.

***Esta lista de verificación de inicio del tratamiento tiene por objeto recordarle los riesgos asociados con el uso de tofacitinib y las pruebas recomendadas antes de administrar tofacitinib por primera vez.***

**ANTES DE ADMINISTRAR INTRART® A LOS PACIENTES, VERIFIQUE LO SIGUIENTE:**

¿Tiene el paciente alguna evidencia de insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B, o C)?

	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-----  
**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Deterioro Hepático Severo (Child-Pugh C): Tofacitinib no debe usarse
- Deterioro Hepático Moderado (Child-Pugh B):
  - AR y APs: la dosis de tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día
  - CU: la dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día. La dosis debe reducirse a 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día.
- Deterioro Hepático Leve (Child-Pugh A): No requiere ajuste de dosis.

**¿Tiene el paciente evidencia de insuficiencia renal (basado en el aclaramiento de creatinina)?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Deterioro Renal Severo (clearance de creatinina <30 mL/min):
  - AR y APs: La dosis de Tofacitinib debe reducirse 5 mg una vez al día
  - CU: La dosis debe reducirse 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día. La dosis debe reducirse a 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día. Los pacientes con Insuficiencia Renal Severa deben permanecer con una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.
- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50 – 80 mL/min) o moderada (clearance de creatinina 30 – 49 mL/min): No requiere ajuste de dosis.

**¿Está la paciente actualmente embarazada o tiene la intención de quedar embarazada?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

**¿Ha informado a las pacientes femeninas que?:**

- ¿Qué está contraindicado el uso de tofacitinib durante el embarazo?
- ¿Qué las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis?

**¿Está la paciente amamantando o tiene intención de amamantar?** Si No

- El uso de tofacitinib está contraindicado



**¿Está el paciente actualmente tomando algún producto biológico o algún inmunosupresor potente?** Si  No

---

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Tofacitinib debe evitarse en combinación con productos biológicos como antagonistas del FNT, antagonistas de interleucina (IL) -1R, antagonistas IL-6R,, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-12 / IL-23, anti-integrinas, moduladores de coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina, 6-mercaptopurina y tacrolimus debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y un mayor riesgo de infección

Si  No

**¿Tiene el paciente algún factor de riesgo de TEV?:**

---

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

Los factores de riesgo de TEV incluyen (pero no se limitan a):

- TVE anterior
- Pacientes sometidos a cirugía mayor
- Inmovilización
- Infarto del miocardio (dentro de los 3 meses anteriores)
- Insuficiencia cardíaca
- Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal
- Trastorno hereditario de la coagulación
- Malignidad

Los factores adicionales de riesgo de TEV que deben considerarse incluyen:

- Edad
- Obesidad (Índice de Masa Corporal [IMC]  $\geq 30$ )
- Diabetes
- Hipertensión
- Hábito de fumar

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

**¿Ha discutido con el paciente cómo reconocer los síntomas de TEV y buscar atención médica de inmediato si los experimenta?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se debe informar al paciente para que busque atención médica si desarrolla dificultad respiratoria repentina o dificultad para respirar, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo mientras toma **INTRART®**.

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

**¿Tiene este paciente alguna infección activa, incluidas infecciones localizadas?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Tofacitinib no debe iniciarse en pacientes con TB activa, infecciones graves, como sepsis o infecciones oportunistas.
- Los riesgos y beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar Tofacitinib en pacientes:
  - Con infecciones recurrentes
  - Que han estado expuestos a la TB
  - Con antecedentes de una infección grave u oportunista
  - Quienes han residido o viajado en áreas de TB endémica o de micosis endémicas
  - Quienes tiene afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección (por ejemplo, antecedentes de enfermedad pulmonar crónica)
  - Quienes tienen más de 65 años

**Para pacientes mayores de 65 años ¿Ha considerado si existen otros tratamientos alternativos adecuados?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Debido a la mayor incidencia de infección en ancianos, para pacientes mayores de 65 años, tofacitinib solo debe considerarse si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible

**¿El paciente se ha evaluado y testeado para detectar TB latente o activa?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Los pacientes deben ser evaluados y testeados para detectar TB latente o activa antes y según las pautas de aplicación durante la administración de tofacitinib.
- Los pacientes con TB latente deben ser tratados con terapia antimicrobiana estándar antes de ser administrados con tofacitinib

**¿Se ha considerado la terapia antituberculosa, especialmente si el paciente tiene antecedentes de tuberculosis latente o activa?** N/A Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se debe considerar la terapia antituberculosa antes de la administración de tofacitinib en pacientes con resultados negativos para TB pero que tienen antecedentes de TB latente o activa y donde no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado, o aquellos que dan negativos pero tienen factores de riesgo de infección de TB.
- Se recomienda consultar con un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si iniciar un tratamiento antituberculoso es apropiado para un paciente individual. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por el desarrollo de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes que dieron negativo para la infección de TB latente antes de iniciar el tratamiento.

**¿Ha informado a los pacientes que se ha observado reactivación viral en pacientes que toman tofacitinib?** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Los pacientes tratados con tofacitinib que sean japoneses o coreanos, o los pacientes con AR de larga data que hayan recibido previamente dos o más FARMES biológicos, o los pacientes con un RAL de menos de  $1.0 \times 10^9$  células/L, o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un mayor riesgo de *Herpes Zoster*.

**¿El paciente ha sido evaluado y testeado para detectar hepatitis viral de acuerdo con las guías publicadas?** Si  No

-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se desconoce el impacto de tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica
- La detección de hepatitis viral debe realizarse de acuerdo con las guías clínicas antes de comenzar la terapia con tofacitinib.

**¿Este paciente tiene antecedentes de diverticulitis?** Si  No

-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis, pacientes con uso concomitante de corticosteroides y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINE)).

**¿El paciente tiene o ha tenido antecedentes de malignidad?** Si  No

-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Los riesgos y beneficios del tratamiento se deben considerar antes de iniciar tofacitinib en pacientes con malignidad actual o con antecedentes de cáncer (que no sea un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito) o al considerar continuar con tofacitinib en pacientes que desarrollan un tumor maligno.

**¿Se ha medido el recuento de linfocitos, neutrófilos y hemoglobina al paciente?** Si  No

-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- NO SE RECOMIENDA INICIAR EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON:
  - Bajo recuento absoluto de linfocitos (RAL) ( $<0.75 \times 10^9$  células/L)
  - Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ( $<1.0 \times 10^9$  células/L)
  - Hemoglobina baja ( $<9$  g/dL)

**¿El paciente tiene la alanina aminotransferasa elevada (ALT) o la aspartato aminotransferasa elevada (AST)?** Si  No

---

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento con tofacitinib en pacientes con ALT o AST elevadas.

**¿El paciente ha actualizado todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales?** Si  No

---

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes estén actualizados con todos los inmunizadores de acuerdo a las guías de inmunización vigentes. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren simultáneamente con tofacitinib. La decisión de usar vacunas vivas antes del tratamiento debe tener en cuenta la inmunosupresión preexistente en un paciente dado.
- La vacunación profiláctica con Zoster debe considerarse de acuerdo con las guías de vacunación. Se debe prestar especial atención a los pacientes con artritis reumatoidea de larga data que han recibido dos o más FARME biológicos previos. Si se administra la vacuna Zoster viva, solo se debe administrar a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que son seropositivos para el virus de varicela Zoster (VZV). Si el historial de varicela se considera dudoso o poco confiable, se recomienda hacer una prueba de anticuerpos contra VZV.
- Las vacunas con vacunas vivas se deben aplicar al menos 2 semanas, pero preferiblemente 4 semanas antes del inicio de tofacitinib o de acuerdo con las guías de vacunación vigentes con respecto a medicamentos inmunomoduladores como tofacitinib.

**Discusión con sus pacientes:**

**¿Ha discutido los riesgos y beneficios generales de tofacitinib con su paciente?** Si  No

**¿Le ha entregado la tarjeta de información para el paciente?**

**¿Ha discutido el uso de la tarjeta de información para el paciente con el paciente?**

## LISTA DE VERIFICACIÓN DE MANTENIMIENTO DE TRATAMIENTO

<b>Nombre comercial</b>	INTRART®
<b>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)</b>	Tofacitinib 5 mg
<b>Versión n°</b>	01

## LISTA DE VERIFICACIÓN DE MANTENIMIENTO DE TRATAMIENTO

Para uso durante las visitas de seguimiento para pacientes en tratamiento con INTRART®.

Paciente: .....

Fecha (DD/MM/AAAA) -----/-----/-----

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto permitirá la rápida identificación de nueva información de seguridad. Los eventos adversos se deben informar a Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600, para que podamos realizar la notificación correspondiente ante la ANMAT.

### Introducción

#### Artritis reumatoidea (AR)

**INTRART®** es un inhibidor de las Janus quinasas y en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa (AR) de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. **INTRART®** puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

La posología recomendada es de 5 mg dos veces al día, que no debe excederse.

#### Artritis psoriásica (AP)

**INTRART®** en combinación MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o han sido intolerantes a un tratamiento previo con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

La posología recomendada es de 5 mg dos veces al día, que no debe excederse.

#### Colitis ulcerosa (CU)

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

*Tratamiento de inducción para CU (semanas 0 a semana 8, con extensión a la semana 16 según sea necesario)*

La dosis recomendada para la CU es de 10 mg, comprimidos recubiertos administrados por vía oral dos veces al día para inducción durante 8 semanas. Para los pacientes que no logran un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8 la dosis de inducción de 10 mg, comprimidos recubiertos dos veces al día se puede extender por un período adicional de 8 semanas (16 semanas en total), seguidas de comprimidos recubiertos de 5 mg dos veces al día para mantenimiento. La terapia de inducción con **INTRART®** debe suspenderse en cualquier paciente que no muestre evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

*Tratamiento de mantenimiento para CU (período de inducción posterior)*

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg, comprimidos recubiertos administrados por vía oral dos veces al día. Tofacitinib 10 mg, comprimidos recubiertos dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento no se recomienda en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

Para los pacientes con CU que no tienen un mayor riesgo de TEV, tofacitinib 10 mg, comprimidos recubiertos por vía oral dos veces al día puede considerarse si el paciente experimenta una disminución en la respuesta al tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y no responde al tratamiento alternativo opcional para la CU con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del FNT). Los comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento deben usarse 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 **INTRART®**, los corticosteroides pueden reducirse y/o discontinuarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

*Retiro en CU*

Si se interrumpe la terapia, se puede considerar reiniciar el tratamiento con **INTRART®**. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar la reinducción con tofacitinib 10 mg, comprimidos recubiertos dos veces al día. El período de interrupción del tratamiento en estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia puede recuperarse en 8 semanas con comprimidos recubiertos de 10 mg dos veces al día.

El tratamiento con **INTRART®** de pacientes con AR, APs y CU debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones respectivas.



Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que toman tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo de TEV dependiente de la dosis en un estudio clínico con tofacitinib, en comparación con los inhibidores de FNT.

Se han notificado casos de infecciones graves, herpes zoster, tuberculosis (TB) y otras infecciones oportunistas, malignidad, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial y anomalías de laboratorio en pacientes tratados con tofacitinib en estudios clínicos.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas y anomalías de laboratorio para una identificación temprana de estos riesgos.

***Esta lista de verificación de mantenimiento del tratamiento tiene la intención de recordarle los riesgos asociados con el uso de tofacitinib y las pruebas recomendadas durante el tratamiento con tofacitinib.***

**DURANTE EL TRATAMIENTO CON INTRART®, VERIFIQUE LO SIGUIENTE EN CADA VISITA AL CONSULTORIO:**

***¿Está la paciente actualmente embarazada o tiene la intención de quedar embarazada?*** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- El uso de tofacitinib durante el embarazo está contraindicado en el embarazo
- Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

***¿La paciente está amamantando o tiene la intención de amamantar?*** Si No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- El uso de tofacitinib durante la lactancia está contraindicado

**¿Ha desarrollado el paciente algún factor de riesgo para TEV?** Si  No

---

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

Los factores de riesgo de TEV incluyen (pero no se limitan a):

- TVE anterior
- Pacientes sometidos a cirugía mayor
- Inmovilización
- Infarto del miocardio (dentro de los 3 meses anteriores)
- Insuficiencia cardíaca
- Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal

- Trastorno hereditario de la coagulación

- Malignidad

Los factores adicionales de riesgo de TEV que deben considerarse incluyen:

- Edad
- Obesidad (Índice de Masa Corporal [IMC]  $\geq 30$ )
- Diabetes
- Hipertensión
- Hábito de fumar

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV independientemente de la indicación y la dosis. Evalúe rápidamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

**Para los pacientes con CU que no responden a la dosis de mantenimiento de tofacitinib 5 mg dos veces al día, se ha tenido en cuenta lo siguiente:** Si  No

---

- Pacientes con factores de riesgo de TEV, tofacitinib 10 mg dos veces al día, para el tratamiento de mantenimiento, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.
- Pacientes sin factores de riesgo de TEV, se puede considerar tofacitinib 10 mg dos veces al día si el paciente no responde a opciones de tratamiento alternativo como los inhibidores de FNT.

***¿Tiene el paciente algún nuevo signo o síntoma de infección?:*** Si  No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Los pacientes deben ser evaluados y testeados para detectar una infección latente o activa, según las pautas clínicas habituales durante la administración de tofacitinib.
- Si se desarrolla una nueva infección durante el tratamiento, realice las siguientes acciones recomendadas:
  - Realice pruebas de diagnóstico rápidas y completas que sean apropiadas para pacientes inmunocomprometidos
  - Inicie una terapia antimicrobiana adecuada
  - Vigile estrechamente al paciente
- El tratamiento con tofacitinib debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista o sepsis.

***Para pacientes mayores de 65 años ¿Ha considerado si hay disponibles tratamientos alternativos adecuados?:*** Si  No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Debido a la mayor incidencia de infecciones en ancianos, para pacientes mayores de 65 años, tofacitinib solo debe considerarse si no hay un tratamiento alternativo disponible adecuado.

***¿Tiene el paciente algún signo o síntoma abdominal nuevo?:*** Si  No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales al inicio del tratamiento deben ser evaluados de inmediato para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

***¿Tiene el paciente algún nuevo signo o síntoma de empeoramiento de enfermedad pulmonar intersticial?:*** Si  No

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que pueden ser más propensos a las infecciones. Se han notificado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal) en pacientes tratados con tofacitinib.

**¿Se ha monitoreado el recuento absoluto de linfocitos?** Si  No   
-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Si el recuento de linfocitos está entre  $0.5$  y  $0.75 \times 10^9$  células / L (2 valores secuenciales en este rango en las pruebas de rutina) la dosis de tofacitinib debe reducirse o interrumpirse hasta que el RAL sea mayor de  $0.75 \times 10^9$  células / L. Para los pacientes que reciben tofacitinib 5 mg dos veces al día se debe interrumpir la dosificación. Para pacientes con CU que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a tofacitinib 5 mg dos veces al día
- Cuando el RAL es mayor a  $0.75 \times 10^9$  células / L, reanude tofacitinib como sea clínicamente apropiado.
- Si el RAL está por debajo de  $0.5 \times 10^9$  células / L (confirmado por pruebas repetidas dentro de los 7 días), suspenda tofacitinib.
- Los linfocitos deben medirse al inicio y cada 3 meses desde ese momento.

**¿Se ha monitoreado el recuento absoluto de Neutrófilos?** Si  No   
-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Si el RAN es  $> 1.0 \times 10^9$  células/L, mantenga la dosis.
- Si el RAN es  $0.5-1.0 \times 10^9$  células / L (2 valores secuenciales en este rango en las pruebas de rutina), reduzca o interrumpa la dosificación hasta que el RAN sea  $> 1.0 \times 10^9$  células / L. Para los pacientes que reciben tofacitinib 5 mg dos veces al día, se debe interrumpir la administración. Para pacientes con CU que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a tofacitinib 5 mg dos veces al día.
- Cuando el RAN es mayor que  $1.0 \times 10^9$  células / L, reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
- Si el RAN está por debajo de  $0.5 \times 10^9$  células / L (confirmado por pruebas repetidas dentro de los 7 días), suspenda el tratamiento.
- Los neutrófilos deben medirse al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y luego cada 3 meses.

**¿Se ha monitoreado el nivel de hemoglobina?** Si  No   
-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Una disminución menor o igual a 2 g / dL y un valor mayor o igual a 9.0 g / dL, mantenga la dosis.
- Una disminución mayor a 2 g / dL o un valor menor a 8.0 g / dL (confirmado por repetición del ensayo), interrumpa la administración de tofacitinib hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.
- La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

***¿Se han monitoreado los parámetros lipídicos de forma rutinaria (es decir, después de 8 semanas desde el inicio del tratamiento con tofacitinib)?***

Si      No

-----

***¿Se han realizado pruebas de las enzimas hepáticas de forma rutinaria?***

Si      No

-----

**Tenga en cuenta lo siguiente:**

- Se recomienda el monitoreo rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de las elevaciones de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por fármacos.
- Si se sospecha de una lesión inducida por medicamentos, la administración de tofacitinib debe interrumpirse hasta que se haya excluido este diagnóstico.

## TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

<b>Nombre comercial</b>	Intrart®
<b>Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)</b>	Tofacitinib 5 mg
<b>Versión n°</b>	01

## TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Este medicamento está sujeto a monitoreo adicional. Esto permitirá una identificación rápida de la nueva información de seguridad. Puede ayudar informando cualquier efecto secundario que pueda tener. Si usted tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Cuénteles todo efecto adverso, aunque no esté descrito en el prospecto.

**También puede reportar los efectos adversos llenando la ficha que está en la página web de ANMAT:**

**<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Al notificar los efectos adversos, usted puede ayudar a brindar más información sobre la seguridad del medicamento.

- Esta tarjeta contiene información de seguridad importante que debe tener en cuenta antes de comenzar a tomar **INTRART®** y durante su tratamiento con **INTRART®**. Si no comprende esta información, pídale a su médico/farmacéutico que se la explique.
- Mantenga esta tarjeta con usted y muéstresela a cualquier médico o farmacéutico involucrado en su cuidado.

Consulte el prospecto de información del paciente de **INTRART®** para obtener más información. Debe usar **INTRART®** siguiendo la información contenida en el prospecto de información del paciente.

**Dígale a su médico todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos recetados y sin recetas, vitaminas y suplementos herbales. Algunos medicamentos no deben tomarse con **INTRART®** ya que podrían alterar el nivel de **INTRART®** en su cuerpo y su dosis puede requerir un ajuste. Debe informar a su médico si está usando medicamentos que contienen los siguientes principios activos:

- antibióticos como la rifampicina, utilizada para tratar infecciones bacterianas.
- fluconazol y ketoconazol utilizados para tratar infecciones fúngicas.

No se recomienda el uso de **INTRART®** con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos para la artritis reumatoidea o la artritis psoriásica, aolitis biológica o con otros medicamentos que deprimen el sistema inmunitario (por ejemplo, azatioprina, mercaptopurina, tacrolimus o ciclosporina). Tomar **INTRART®** con estos medicamentos puede aumentar su riesgo de inmunosupresión e infección.

**INTRART®** puede aumentar su riesgo de contraer infecciones, que pueden volverse graves si no se tratan. Puede tener un mayor riesgo de infecciones si tiene 65 años de edad o más, tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica o está tomando corticosteroides. Su tratamiento con **INTRART®** puede ser suspendido por su médico.

El tratamiento con **INTRART®** puede aumentar su riesgo de cáncer de piel no melanoma.

### **DURANTE EL TRATAMIENTO CON INTRART®**

*Informe a su médico de inmediato si:*

- Desarrolla dificultad respiratoria repentina o dificultad para respirar, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo mientras toma **INTRART®**, ya que estos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o las venas.
- Desarrolle síntomas de una infección, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso o cansancio excesivo
- Desarrolle cualquier síntoma de herpes zoster, como erupción cutánea dolorosa o ampollas.
- Ha estado en contacto cercano con alguna persona con tuberculosis.
- Observe cualquier nuevo crecimiento en la piel o cualquier cambio de lunares o manchas existentes.
- Desarrolle síntomas de enfermedad pulmonar intersticial, como dificultad para respirar.
- Desarrolle signos y síntomas abdominales como dolor de estómago, dolor abdominal, sangre en las heces o cualquier cambio en sus hábitos intestinales.
- Desarrolle piel amarilla, náuseas o vómitos.
- Debe recibir alguna vacuna. no debe recibir ciertos tipos de vacunas mientras toma **INTRART®**.
- Quedó embarazada o planea quedar embarazada, **INTRART®** no debe usarse durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **INTRART®** y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Las mujeres no deben amamantar mientras reciben tratamiento con **INTRART®**.



Intrart® -Tofacitinib 5 mg  
Tarjeta de Información para el paciente N° 1

**OTRA INFORMACIÓN (por favor complete)**

Nombre del Paciente: -----

Nombre del médico: -----

Teléfono del médico: -----

***Si deja de tomar INTRART®, mantenga esta tarjeta consigo durante al menos 2 meses después de tomar la última dosis de INTRART®***



GONZALEZ Maria Soledad

4



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**INTRART®**

**TOFACITINIB 5 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:**

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

\*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

\*\* Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**INTRART®** es un inmunosupresor selectivo.  
Código ATC: L04AA29

**INDICACIONES**

**Artritis Reumatoidea**

**INTRART®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad.

### **Artritis Psoriásica**

INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

### **Colitis Ulcerosa**

INTRART® 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.

Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de INTRART® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

## **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **Mecanismo de acción**

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

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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

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

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea 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 reumatoidea, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

## FARMACOCINÉTICA

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

### Absorción y Distribución

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

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

### **Metabolismo y eliminación**

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib.

No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

### Farmacocinética en pacientes

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

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa estuvieron en consonancia con los de los pacientes con artritis reumatoidea.

## **Poblaciones específicas**

### Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos 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).

### Insuficiencia hepática

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

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

INTRART® 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.

### Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

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

### Ajuste de la dosis

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra en combinación Metatrexato.

### 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.

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 del tratamiento en Colitis Ulcerosa*

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 período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día.

#### *Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento*

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas.

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

**Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia**

<b>Recuento Absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<b>Valor de laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento de linfocitos mayor o igual a 750	La dosis se debe mantener
Recuento de linfocitos 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 hasta que el RAL sea superior a 750. 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
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe suspenderse

No se recomienda el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia**

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<b>Valor de laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	La dosis se debe mantener
Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. 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
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse

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

**Tabla 3: Ajustes de la dosis para anemia**

<b>Valores bajos de hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones)</b>	
<b>Valor de laboratorio (g/dl)</b>	<b>Recomendación</b>
Menor o igual a una disminución de 2 g/dl y mayor o igual a 9,0 g/dl	la dosis se debe mantener
Reducción superior a 2g/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 farmacológicas

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

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.
- 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.

#### Poblaciones especiales

##### **Pacientes de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

### **Insuficiencia hepática**

**Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática**

<b>Categoría de insuficiencia hepática</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis</b>
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.
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Insuficiencia renal**

**Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal**

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

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años. No se dispone de datos.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### **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 de TNF, los antagonistas de la interleucina (IL)- 1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los antagonistas de la IL- 17, los antagonistas de la IL-12/IL-23, los antagonistas de las integrinas, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

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

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

### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV.

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

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

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (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.

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

### **Mortalidad**

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un amplio estudio de seguridad posterior a la comercialización.

### **Infecciones graves**

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia. Los pacientes con artritis reumatoidea que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes.

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.

### **Tuberculosis**

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

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

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

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

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

### **Reactivación viral**

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

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con artritis reumatoidea prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

### **Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo**

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con artritis reumatoidea, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

#### **Cáncer de piel no melanoma**

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.

#### **Enfermedad pulmonar intersticial**

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de artritis reumatoidea 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 artritis reumatoidea tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

#### **Perforaciones gastrointestinales**

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

### **Riesgo cardiovascular**

Los pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

### **Enzimas hepáticas**

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

### **Hipersensibilidad**

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

### **Parámetros analíticos**

#### **Linfocitos**

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

#### **Neutrófilos**

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Se debe vigilar el recuento

absoluto de neutrófilos al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del recuento absoluto de neutrófilos ver la información en “Posología”.

### Hemoglobina

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

### Control de lípidos

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

### Vacunas

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

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

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



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

### **Excipientes con efecto conocido**

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 FARMACOLÓGICAS**

### **Interacciones medicamentosas**

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

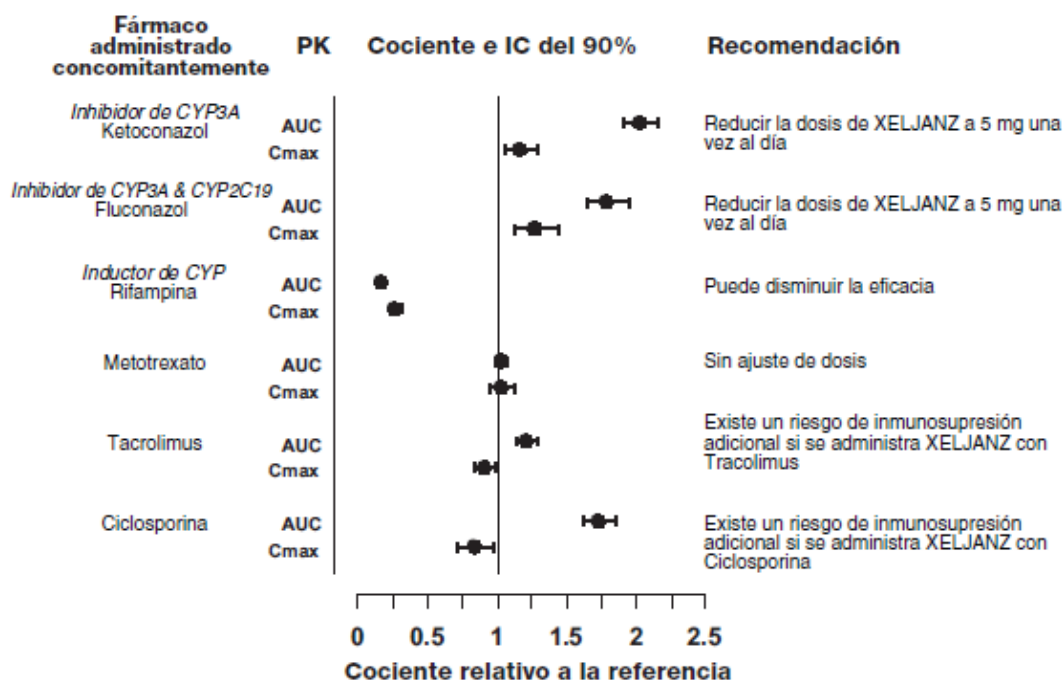
### **Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib**

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

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

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

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



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

<sup>a</sup> 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

**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 artritis reumatoidea, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C<sub>max</sub> de MTX en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de MTX no justifica el ajuste de la dosis individualizada de MTX.

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad**

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades

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

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/postnatal. 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.

### Embarazo

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

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

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

#### Lactancia

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.

#### Fertilidad

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

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

#### **Artritis reumatoidea**

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones adversas).

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

#### **Artritis psoriásica**

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea 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 trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de artritis reumatoidea.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos 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 orden decreciente de gravedad.

**Tabla 6: Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	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, Fascitis necrosante, Bacteriemia, Bacteriemia estafilocócica, Neumonía por <i>otp</i> , Neumonía neumocócica,	Tuberculosis del sistema nervioso central, Meningitis criptocócica, Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			Neumonía bacteriana, Encefalitis, Infección micobacteriana atípica, Infección por citomegalovirus, Artritis Bacteriana,		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia, Linfopenia, Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento*, Angioedema*, Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia, Hiperlipidemia, Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea, Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Vómitos, Diarrea, Náuseas, Gastritis, Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática, Elevación de enzimas hepáticas, Transaminasas elevadas,			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		Prueba anormal de función hepática, Gamma-glutamyl-transferasa elevada,			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema, Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético, Inflamación articular, Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, Edema, periférico, Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa 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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

### **Tratamiento o manejo de la sobredosis**

Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta 100 mg inclusive en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimine dentro de las 24 horas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado y acondicionado en:  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**



**Este producto está bajo un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.**

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

“Fecha de última revisión ...”



Nota: Igual texto para la presentación de 30 y 60 comprimidos recubiertos



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



anmat

RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**INTRART®  
TOFACITINIB 5 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**



anmat

RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060

1



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**INTRART®  
TOFACITINIB 5 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

Cada comprimido recubierto de **INTRART®** 5 mg contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

\*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

\*\* Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

### **POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado y acondicionado en:  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico  
actual. No lo recomiende a otras personas.”**



“Fecha de revisión última.....”

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



anmat

RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

5 de noviembre de 2020

**DISPOSICIÓN N° 8231**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59322**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000096-20-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,08 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	663797



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 05 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 8231**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59322**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

N° de Legajo de la empresa: 6294

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: INTRART

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,08 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 122,62 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 61,3 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 2910/5 1,94 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 8000 0,53 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,27 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,27 mg CUBIERTA 1 LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 0,99 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS X BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS CADA BLISTER -

6 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS CADA BLISTER

Presentaciones: 60, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis Reumatoidea INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad. Artritis Psoriásica INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Colitis Ulcerosa INTRART® 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. Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de INTRART® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1066/19	CALLE 3 N°519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1066/19	CALLE 3 N°519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1066/19	CALLE 3 N°519	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000096-20-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932