JANVAX
Tofacitinib 5 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina
Vía oral

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Tofacitinib (como citrato)* 5 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
Cubierta: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.
* Equivalentes a 8,075 mg de citrato de Tofacitinib.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: L04AA29.
Inmunosupresores selectivos.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA
ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y MALIGNIDAD
INFECCIONES GRAVES
Los pacientes tratados con Tofacitinib tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden resultar en hospitalización o muerte (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando concurrentemente inmunosupresores tales como metotrexato o corticoesteroides.
Si se produce una infección grave, interrumpa Tofacitinib hasta que se haya controlado la infección.
Las infecciones informadas son:
• Tuberculosis activa, la cual puede estar presente con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes deben hacerse una prueba de tuberculosis latente antes de tomar Tofacitinib y durante la terapia. Debe iniciarse el tratamiento para la infección latente antes de tomar Tofacitinib.
• Infecciones micóticas invasivas, incluidas la criptococosis y la pneumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
• Infecciones bacterianas, virales (incluido herpes zóster) y de otro tipo, debidas a patógenos oportunistas.
Los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib deben considerarse detenidamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.
Debe monitorearse a los pacientes para ver si se producen indicios y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia (ver *Advertencias y Precauciones*).
MORTALIDAD
Pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día, tuvo una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con Tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o inhibidores de TNF en un estudio de seguridad amplio, continuo y posterior a la comercialización (ver *Advertencias y Precauciones*).
MALIGNIDAD
Se han observado linfomas y otras malignidades en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha observado el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr en una tasa más alta en pacientes de trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concurrentemente (ver *Advertencias y Precauciones*).
TROMBOSIS
Se han producido trombosis, incluida la embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial en pacientes tratados con Tofacitinib y otros inhibidores de la quinasa Janus utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o bloqueadores de TNF en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización tuvieron un aumento observado en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Evite Tofacitinib en pacientes en riesgo. Suspenda el tratamiento con Tofacitinib y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (ver *Advertencias y Precauciones*).
Para pacientes con colitis ulcerosa, use Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr/mantener la respuesta terapêutica (ver *Posología y modo de administración*).

INDICACIONES
Artritis Reumatoide
JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

Artritis Psoriásica
JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
La sal citrato de Tofacitinib, un inhibidor de JAK. El citrato de Tofacitinib es un polvo blanco o blanquecino con el siguiente nombre químico: (3R,4R)-4-metilo-3-(metilo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-4-ilaminio)-ß-oxo-1-piperidinapropanonitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).
La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es de 2.9 mg/mL. El citrato de Tofacitinib posee un peso molecular de 504.5 Daltons (o 312.4 Daltons como la base libre de Tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$.

Mecanismo de acción
Tofacitinib es un inhibidor de cinasa de Janus (JAK). Las JAKs son enzimas intracelulares que transmiten señales producidas por la citoquina, o interacciones del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular, para influenciar los procesos celulares de la hematopoyesis y la función de las células inmunes. En cuanto a la vía de señalización, las JAKs fosforilizan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STATs, por sus siglas en inglés), los cuales modulan la actividad intracelular, incluida la expresión genética. El Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAKs, evitando la fosforilización y activación de los STATs. Las enzimas JAK transmiten la señal de citoquina por medio del emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). El Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de las combinaciones de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y JAK2/JAK2 con IC50 de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente.
No obstante, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK y su efectividad terapéutica.

Efectos farmacodinámicos
El tratamiento con Tofacitinib se asoció con reducciones dependientes de la dosis de células letales naturales en circulación CD16/56+, con reducciones máximas estimadas, producidas aproximadamente a las 8-10 semanas después del inicio de la terapia. Estos cambios generalmente se resuelven dentro de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en el recuento de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de dichos cambios.
Los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA después de una dosis de 6 meses en pacientes con artritis reumatoide fueron inferiores a los de placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependieron de la dosis.
Después del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, se observaron reducciones rápidas de la proteína C-reactiva en suero (CRP, por sus siglas en inglés) y se mantuvieron durante toda la dosis. Los cambios en CRP observados con el tratamiento con Tofacitinib no se revirtieron completamente dentro de 2 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, lo cual indica una mayor duración de actividad farmacodinámica, en comparación con la media vida farmacocinética.
Se han observado cambios similares en células T, células B y CRP sérico en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

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

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos de Tofacitinib después de dosis múltiples orales

Parámetros Farmacocinéticos (CV%)[a]	Tofacitinib	
Régimen de Dosificación	5 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día
AUC24 (ng.hr/mL)	263,4 (15)	539,6 (22)
C_{max} (ng/mL)	42,7 (26)	84,7 (18)
C_{min} (ng/mL)	1,41 (40)	3,10 (54)
T_{max} (horas)	1,0 (0,5 a 14,0[b])	0,8 (0,5 a 14,0[b])

[a] Los valores representan la media geométrica, excepto T_{max}, para el cual se muestra la mediana (rango). Abreviaciones: AUC24 = área bajo la curva de concentración-tiempo perfil de tiempo de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración máxima en plasma; C_{min} = concentración mínima en plasma; T_{max} = tiempo de C_{max}; CV = variación de coeficiente.
[b] Los valores más allá de las 12 horas fueron después de la dosis de la tarde, que se administró 12 horas después de la dosis de la mañana de Tofacitinib dos veces al día.

Absorción
La biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib es de un 74%. La coadministración de Tofacitinib con una comida alta en grasas no dio como resultado cambios en el AUC, mientras que la $C_{máx}$ se redujo en un 32%. En ensayos clínicos, se administró Tofacitinib sin tener en cuenta las comidas.

Distribución
Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. El enlace a proteínas del Tofacitinib es de ~40%. Tofacitinib se enlaza predominantemente a la albúmina y no parece enlazarse a la glicoproteína α1-ácido. Tofacitinib se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma.

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

Farmacocinética en poblaciones de pacientes
Análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que las características farmacocinéticas eran similares entre los pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica. El coeficiente de variación (%) en AUC de Tofacitinib fueron generalmente similares en diferentes pacientes con enfermedades, que van del 22% al 34% (Tabla 2).
Tabla 2: Exposición de Tofacitinib a dosis de 5 mg dos veces al día en poblaciones de pacientes.

Parámetros Farmacocinéticos[a]	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	
Régimen de Dosificación (CV%)	Artritis Reumatoide	Artritis Psoriásica
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng·h/mL)	504 (22,0%)	419 (34,1%)

Abreviaciones: $AUC_{0\text{-}24,ss}$= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo sobre 24 horas en estado estacionario; CV = variación de coeficiente.
[a] Parámetros farmacocinéticos estimados en base al análisis farmacocinético poblacional.

Poblaciones Específicas
La evaluación de covariables como parte de los análisis de poblacionales de farmacocinética en poblaciones de pacientes no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib, después de considerar las diferencias en la función renal (es decir, el clearance de creatinina) entre pacientes, según la edad, el peso, el sexo y la raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que resultó en concentraciones máximas más altas (C_{max}) y más bajas (C_{min}) en pacientes más livianos. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

En sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, siglas en inglés) mantenidos en hemodiálisis, el AUC medio fue aproximadamente un 40% más alto en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que es consistente con aproximadamente el 30% de contribución del aclaramiento renal al clearance total de Tofacitinib. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis para el ajuste de dosaje en Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica.

Estudios de interacción farmacológica
Potencial de Tofacitinib de ejercer Influencia en la Farmacocinética de Otros Medicamentos
Los estudios *in vitro* indican que el Tofacitinib no inhibe significativamente ni induce la actividad de los principales CYPs metabolizadores de medicamentos en los humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones 80 veces las concentraciones de equilibrio $C_{máx}$ de una dosis de 10 mg dos veces al día.
Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción con otros medicamentos en humanos y no mostraron cambios en la farmacocinética de midazolam, un substrato altamente sensible CYP3A4, cuando se coadministró con Tofacitinib. Estudios *in vitro* indican que el Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las uridina 5'difosfo-glucoronosiltransferasas (UGTs) (UGT 1As1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7), las principales transferasas metabolizadoras de medicamentos en humanos, en concentraciones que exceden 250 veces la $C_{máx}$ en equilibrio de una dosis diaria de 10 mg dos veces al día.
En pacientes con artritis reumatoide, la eliminación oral de Tofacitinib no varía con el paso del tiempo, lo cual indica que Tofacitinib no normaliza la actividad de enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib dé como resultado aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de substratos CYP en pacientes con artritis reumatoide.
Los datos *in vitro* indican que el potencial de que Tofacitinib inhiba transportadores tales como la P-glicoproteína transportadores orgánicos aniónicos o catiónicos en concentraciones terapéuticas es bajo.

Potencial de que Otros Medicamentos Ejerzan Influencia en la Farmacocinética de Tofacitinib
Puesto que el Tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, es probable la interacción con otros medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4. Los inhibidores de CYP2C19 solo o de la P-glicoproteína probablemente no alterarán sustancialmente la farmacocinética del Tofacitinib.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
En un estudio de toxicología de 39 semanas, realizado con monos, el Tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 6 veces la dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 3 veces de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) produjo linfomas. No se observaron linfomas en este estudio en niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).
Se evaluó el potencial carcinogénico del Tofacitinib en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas. El Tofacitinib, en niveles de exposición aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 17 veces de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no resultó carcinogénico en ratones.
En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Sprague-Dawley, el Tofacitinib causó tumores de células de Leydig benignos, hibernomas (malignidad de tejido adiposo marrón), y timomas benignos en dosis superiores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición de la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 21 veces de la dosis de 10 mg dos veces al día con carácter AUC). Se desconoce si existe el riesgo de que aparezcan los tumores de células de Leydig benignos en humanos.
Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana. Dio positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosomática *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. El Tofacitinib fue negativo en el ensayo micronucléico *in vivo* en ratas y en el ensayo *in vitro* CHO-HGPRT, así como en el ensayo de síntesis de ADN no programada de hepatocitos *in vivo* en ratas.
En ratas, Tofacitinib en niveles de exposición aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día) redujo la fertilidad en las hembras debido al aumento de la pérdida posterior al implante. No se registró deterioro de la fertilidad de las ratas hembra en niveles de exposición a Tofacitinib iguales a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 mg la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 1 mg/kg/día). Los niveles de exposición a Tofacitinib aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 67 veces en la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvieron efecto en la fertilidad de los varones, en la movilidad ni en la concentración de los espermatozoides.

Farmacocinética en pacientes con AR
El análisis farmacocinético de la población en pacientes con artritis reumatoide no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib, después de tener en cuenta las diferencias en la función renal (ej.: eliminación de creatinina) entre pacientes, según la edad, peso, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, resultando en concentraciones máximas más elevadas ($C_{máx}$) y concentraciones mínimas más bajas ($C_{mín}$) en pacientes con menor peso. No obstante, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% del coeficiente de variación) en el AUC de Tofacitinib es de aproximadamente 27%.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
Instrucciones Importantes para la Administración
• No se recomienda iniciar Janvax en pacientes con un recuento absoluto de linfocito inferior a 500 glóbulos/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000 glóbulos/mm³, o con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL.
• Se recomienda interrumpir la dosis para el tratamiento de la linfopenia, neutropenia y anemia (ver *advertencias, precauciones y reacciones adversas*).
• Evite el uso de TOFACITINIB VARIFARMA si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la misma esté controlada (ver *advertencias y precauciones*).
• TOFACITINIB VARIFARMA se administra de forma oral con o sin alimentos.
• Los comprimidos de TOFACITINIB VARIFARMA? se tragan enteros e intactos. No los triture, parta ni mastique.
Recomendación de dosis en pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica
La **Tabla 3** muestra la dosis diaria recomendada para adultos de Tofacitinib y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (incluyendo pero no limitado a aquellos con insuficiencia graves que se someten a hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 3: Dosis recomendada de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide[1] y artritis Psoriásica[2]

	Tofacitinib
Pacientes Adultos	5 mg dos veces al día.
Pacientes que reciben - Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: Ketoconazol) o - Inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo: fluconazol) (ver *interacción medicamentosa*)	5 mg una vez al día.
Pacientes con: - Insuficiencia renal grave o moderada - Insuficiencia hepática moderada (Ver *uso específico en poblaciones*)*	5 mg una vez al día.
	Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis en los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis.
Pacientes con linfocitos inferiores a 500 glóbulos/mm³, confirmado por pruebas repetidas	Discontinuar dosis.
Pacientes con recuentos absoluto de neutrófilos (ANC) de 500 a 1000 glóbulos/mm³	Interrumpir dosis. Cuando el ANC sea superior a 1000, vuelva a continuar Tofacitinib 5 mg dos veces al día.
Pacientes con ANC inferior a 500 glóbulos/mm³	Discontinuar dosis.
Pacientes con hemoglobina inferior a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosis hasta que se hayan normalizado los valores de hemoglobina.

[1] Tofacitinib puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otro fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos en la artritis reumatoide.
[2] Tofacitinib se usa en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades no biológicas en la artritis psoriásica. La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiado en artritis psoriásica.
* No se recomienda el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES
• Pacientes con hipersensibilidad a Tofacitinib o algún otro componente del producto
• Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas
• Insuficiencia hepática grave
• Embarazo y lactancia

El uso de Tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones:
• Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva
• Insuficiencia cardíaca
• Tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar
• Trastorno hereditario de coagulación
• Neoplasia maligna
• Pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Infecciones Graves
Se han informado infecciones graves y a veces letales, debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas, en pacientes que reciben Tofacitinib. Las infecciones graves más comunes reportadas con Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infecciones de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se reportaron la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus e infección con el virus BK y listeriosis con Tofacitinib. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada y con frecuencia estaban tomando concurrentemente inmunomoduladores como el metotrexato o los corticosteroides.
Pueden producirse también otras infecciones graves que no se reportaron en los estudios clínicos (por ejemplo: histoplasmosis y coccidioidomicosis).
Evite el uso de Tofacitinib en pacientes con una infección activa grave, incluidas las infecciones localizadas. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Tofacitinib en pacientes:
• con infección crónica o recurrente
• que han estado expuestos a tuberculosis
• con un historial de infección grave u oportunista
• que han residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas; o
• con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos para infecciones.

Debe monitorearse a los pacientes para ver si se producen indicios y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Debe interrumpirse Tofacitinib si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib debe someterse rápidamente a pruebas completas de diagnóstico para un paciente con inmunidad comprometida; debe iniciarse la terapia antimicrobiana adecuada y el paciente debe ser monitoreado detalladamente.
Se recomienda cautela en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar crónica, o en los que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden estar más propensos a infecciones.
El riesgo de infección puede ser más alto con el aumento en el grado de linfopenia y se debe prestar consideración a los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección del paciente individual.
Los criterios de discontinuación y monitorización para linfopenia se discuten en Modificaciones de la Dosificación debido a Infecciones Graves y Citopenias (ver *Posología y administración*).

Tuberculosis
Los pacientes deben someterse a evaluaciones y pruebas para infecciones latentes o activas antes de y según las guías aplicables durante la administración de Tofacitinib.
También debe considerarse la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con un historial de tuberculosis latente o activa, en los cuales no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente, pero que tienen factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de tuberculosis para asistir en la decisión de si iniciar la terapia anti-tuberculosis es lo apropiado para ese paciente específico.
Debe monitorearse a los pacientes para el desarrollo de indicios y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia.
Debe tratarse a los pacientes con tuberculosis latente con terapia antimicobacteriana estándar antes de administrar Tofacitinib.

Reactivación Viral
Se observó la reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus herpes (ej.: herpes zóster), en estudios clínicos con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se deben llevar a cabo pruebas para la detección de hepatitis viral según las pautas clínicas antes de iniciar la terapia de Tofacitinib. El riesgo de herpes zóster aumenta en pacientes tratados con Tofacitinib y parece ser más alto en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Mortalidad
Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita 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.
No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide o la artritis psoriásica (ver *Posología y Modo de administración*).

Malignidad y Trastornos Linfoproliferativos
Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de iniciar la terapia en pacientes con una malignidad conocida diferente al cáncer de piel no-melanoma (NMSC) y tratado con éxito o cuando se considere continuar Tofacitinib en pacientes que desarrollan una malignidad. Se observaron malignidades en estudios clínicos de Tofacitinib (ver *Reacciones adversas*).
En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoide, se diagnosticaron 11 casos de cáncer sólido y uno de linfoma en 3328 pacientes que recibieron Tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 cánceres sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes en el grupo de placebo, con o sin DMARD, durante los 12 primeros meses de exposición. También se han observado linfomas y cánceres sólidos en los estudios de extensión a largo plazo, en pacientes con artritis reumatoide tratados con Tofacitinib.
En 2 estudios clínicos controlados, de fase 3, en pacientes con artritis psoriásica activa, ocurrieron 3 malignidades (excluido NMSC) en 474 pacientes que recibieron Tofacitinib más un DMARD no biológico (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 malignidades en 236 pacientes en el grupo placebo más un DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 malignidades en 106 pacientes en el grupo de adalimumab más un DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También, se han observado malignidades en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con Tofacitinib.
En ensayos de la Fase 2B, ensayos controlados con rangos de dosis en pacientes con trasplante renal *de-novo*, todos ellos receptores de terapia de inducción con basiliximab, corticoesteroides de dosis elevada y productos de ácido micofenólico, se observó el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con Tofacitinib (2.3%), en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.
Se observaron otras malignidades en estudios clínicos y en el escenario poscomercialización, incluido, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón, cáncer de seno, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Cáncer de Piel No-Melanoma
Se han informado cánceres de piel no-melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda examinar la piel periódicamente en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de la piel.

Trombosis
Trombosis, incluida embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial, han ocurrido en pacientes en tratamiento con Tofacitinib y con otros inhibidores de Janus quinase (JAK) utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores de TNF en un amplio estudio posterior a la comercialización se ha observado un incremento en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos causaron la muerte (ver *Mortalidad*).
La dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día no es recomendada para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis Psoriásica.
Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con síntomas de trombosis y discontinuar el tratamiento con Tofacitonib en estos pacientes.

Perforaciones Gastrointestinales
Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con Tofacitinib, en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce la función de la inhibición de JAK en estos eventos. En estudios clínicos, muchos pacientes con artritis reumatoide recibieron terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
Debe utilizarse Tofacitinib con precaución en pacientes que pueden correr un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (ej.: pacientes con un historial de diverticulitis). Los pacientes que presenten nuevos síntomas abdominales deben ser evaluados con rapidez para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver *Reacciones Adversas*).

Hipersensibilidad
Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad a fármacos en pacientes que reciben Tofacitinib. Algunos eventos fueron serios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda inmediatamente el tratamiento con Tofacitinib mientras evalúa la posible causa o causas de la reacción (ver *Reacciones adversas*).

Anomalías de Laboratorio
Anomalías de los Linfocitos
El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial luego de un mes de exposición, seguido de una reducción gradual de los recuentos absolutos medios de linfocitos por debajo del valor inicial de aproximadamente un 10% durante 12 meses de terapia. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 glóbulos/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves.
Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (ej.: inferior a 500 glóbulos/mm³). No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que desarrollen un recuento absoluto y confirmado de linfocitos inferior a 500 glóbulos/mm³.
Monitoree los recuentos de linfocitos en el valor inicial y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de linfocitos (ver *Posología y forma de Administración*).

Neutropenia
El tratamiento con Tofacitinib estuvo asociado con una mayor incidencia de neutropenia (inferior a 2000 glóbulos/mm³) en comparación con el placebo.
Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (ej.: ANC inferior a 1000 glóbulos/mm³). Para pacientes que desarrollen un recuento persistente de ANC de 500-1000 glóbulos/mm³, interrumpa la dosis de Tofacitinib hasta que el ANC sea superior o igual a 1000 glóbulos/mm³. En pacientes que desarrollen un ANC inferior a 500 glóbulos/mm³, no se recomienda el tratamiento con Tofacitinib.
Monitoree los recuentos de neutrófilos en el valor inicial y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de ANC (ver *Posología y forma de Administración*).

Anemia
Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un nivel bajo de hemoglobina (ej.: inferior a 9 g/dL). Debe interrumpirse el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL o en aquellos cuyo nivel de hemoglobina baje más de 2 g/dL durante el tratamiento.
Monitoree la hemoglobina en el valor inicial y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de la hemoglobina (ver *Posología y forma de Administración*).

Elevaciones de Enzimas Hepáticas
Se ha asociado el tratamiento con Tofacitinib a una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas anomalías se produjeron en estudios con terapia de trasfondo con DMARD (principalmente metotrexato).
Se recomiendan el monitoreo de rutina de pruebas hepáticas y la investigación pronta de las causas de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática causada por medicamentos. Si se sospecha lesión hepática causada por medicamentos, debe interrumpirse la administración de Tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Elevaciones de Lípidos
Se ha asociado el tratamiento con Tofacitinib con aumentos en los parámetros de lípidos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se observaron, por lo general, los efectos máximos dentro de 6 semanas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de parámetros de lípidos en la morbidez y mortalidad cardiovasculares.
Debe realizarse una evaluación de los parámetros de lípidos aproximadamente 4-8 semanas después de haber iniciado la terapia con Tofacitinib.
Maneje a los pacientes según las pautas clínicas (ejemplo: Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)) para el manejo de la hiperlipidemia.

Experiencia posterior a la comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Tofacitinib después de la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.
Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a fármacos (se han observado eventos como angioedema y urticaria).

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
La tabla incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administra concomitantemente con Tofacitinib e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.
Interacciones clínicas relevantes que afectan a Tofacitinib cuando se administra conjuntamente con otras drogas.

410 mm x 320 mm

Inhibidores fuertes de CP3A4 (por ejemplo: Ketoconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a Tofacitinib.
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib (ver *Posología y Modo de Administración*).
Inhibidores moderados de CYP3A4 administrados conjuntamente con inhibidores potentes de CYP2C19 (por ejemplo: Fluconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a Tofacitinib.
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib (ver *Posología y Modo de Administración*).
Inductores CYP3A4 fuertes (por ejemplo: Rifampicina)	
Impacto clínico	Disminución de la exposición a Tofacitinib y puede resultar en pérdida o reducción de la respuesta clínica.
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con Tofacitinib
Medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina).	
Impacto clínico	Riesgo de inmunosupresión adicional; no se ha estudiado la administración concomitante de DMARDs biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica.
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con Tofacitinib (ver *Indicaciones*).

Influencia potencial de Tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos
La administración concomitante de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la FC de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.
En los pacientes con AR, la administración concomitante de Tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C_{max} 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Resumen de riesgos
Los datos disponibles con el uso de Tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide en el embarazo.
En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando las ratas y conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el período de organogénesis en exposiciones múltiples de 73 veces y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y posnatal en ratas, el Tofacitinib redujo el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de los cachorros en múltiplos de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente.
Se desconoce el riesgo estimado de trasfondo de defectos congénitos principales y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. Los riesgos de trasfondo en la población general de EE.UU. de defectos congénitos principales y abortos espontáneos son de un 2-4% y de un 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos, respectivamente.

Consideración clínica
Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad
Los datos de estudios publicados sugieren que hubo un incremento de la actividad de la enfermedad asociado con el riesgo de desarrollar resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.
Datos en Animales
En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, en el cual ratas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, el Tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y del tejido blanco de anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente; y malformaciones o variaciones esqueletales (ausencia del arco cervical; fémur, fibula, húmero, radio, escápula, tibia y ulna doblados; esternosquisis; ausencia de costillas; deformación del fémur; costilla ramificada; costilla fusionada; estérnebras fusionadas y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento en la pérdida posimplante, que consistió en resorción temprana y tardía y resultó en una reducción en el número de fetos viables. Se redujo el peso medio fetal corporal. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).
En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos en el cual conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el periodo de organogénesis, Tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejas) en ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso y malformaciones craniales/esqueletales (microstomia, microftalmia), defectos de la línea media y la cola. Además, hubo un incremento en las pérdidas posimplantación relacionadas con resorción tardía. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).
En un estudio de desarrollo peri y posnatal en ratas preñadas que recibieron Tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, hubo reducciones en el tamaño de la camada, sobrevivencia posnatal y peso corporal de las crías en niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efecto en las evaluaciones conductuales y de aprendizaje, maduración sexual ni en la habilidad de las ratas de generación F1 para emparejarse y producir fetos de generación F2 viables en ratas en niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

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. Además, no hay datos para evaluar los efectos del medicamento en el niño lactante. Sin embargo, Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones más altas que en el suero materno. Las mujeres no deben lactar mientras reciben tratamiento con Tofacitinib. Se debe decidir si descontinuar la lactancia o descontinuar Tofacitinib.

Datos
Después de la administración del Tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones del Tofacitinib en la leche con el tiempo equipararon las del suero, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en relación al suero materno en todos los momentos medidos.

Potencial Reproductivo en Hembras y Machos
Anticoncepción
Hembras
En un estudio de reproducción en animales, el Tofacitinib con AUC múltiplos de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día demostró hallazgos embrio-fetales adversos (ver *uso en poblaciones específicas*). Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cómo estos hallazgos en animales se relacionan con hembras con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considere la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.
Infertilidad
Hembras
Basado en hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede causar una reducción en la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo. No se sabe si este efecto es reversible.

Uso Pediátrico
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tofacitinib en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico
Según estudios de bibliografía de referencia de los 3315 pacientes inscritos en distinto estudios de artritis reumatoide, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 71 pacientes de 75 años de edad o más. La frecuencia de infecciones graves en los sujetos tratados con Tofacitinib de 65 años de edad o mayores fue superior a la ocurrida en los menores de 65 años.
Puesto que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, debe procederse con cuidado cuando se trate a personas de edad avanzada (ver *Advertencias y Precauciones*).

Uso en Diabéticos
Como hay una incidencia más alta de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar pacientes con diabetes.

Insuficiencia Renal
Insuficiencia moderada y grave
Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia renal moderada o grave tenían mayores concentraciones de Tofacitinib en sangre que los pacientes tratados con Tofacitinib con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia grave que se someten a hemodiálisis) (ver *Posología y Modo de Administración*).
Insuficiencia leve
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia Hepática
Insuficiencia grave
Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave no es recomendado.
Insuficiencia moderada
Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia hepática moderada tenían una concentración sanguínea de Tofacitinib mayor que los pacientes tratados con Tofacitinib con función hepática normal. Las concentraciones sanguíneas más altas pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*).
Insuficiencia leve
No se requiere ajuste de dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve.
Serología de Hepatitis B o C
La seguridad y eficacia de Tofacitinib no se han estudiado en pacientes con virus de hepatitis B positivo o serología de virus de hepatitis C.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS
La influencia de Tofacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:
• Infecciones graves (ver *Advertencias y precauciones*)
• Mortalidad (ver *Advertencias y precauciones*)
• Malignidad y trastornos linfoproliferativos (ver *Advertencias y precauciones)*
• Trombosis (ver *Advertencias y precauciones*)
• Perforaciones gastrointestinales (ver *Advertencias y precauciones*)
• Hipersensibilidad (ver *Advertencias y precauciones*)
• Anormalidades de laboratorio (ver *Advertencias y precauciones*)

Artritis Reumatoide
Los estudios clínicos descritos en las siguientes secciones fueron llevados a cabo usando Tofacitinib. A pesar de que otras dosis de Tofacitinib han sido estudiadas, la dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.
La dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día no es recomendada en régimen para el tratamiento de la artritis reumatoide.
Los siguientes datos incluyen dos Fase 2 y cinco de Fase 3 ensayos multicéntricos, doble ciegos, controlados. En dichos ensayos, los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para monoterapia con dosis de Tofacitinib 5 mg dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes), Tofacitinib 5 mg dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluido metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron disposiciones para pacientes que tomaban placebo, para que recibieran tratamiento con Tofacitinib en el Mes 3 o en el Mes 6, ya sea por respuesta del paciente (según la actividad de la enfermedad no controlada) o por diseño, para que no se puedan atribuir siempre los eventos adversos inequívocamente a un tratamiento dado. Por lo tanto, algunos de los siguientes análisis incluyen a pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por la respuesta del paciente, de placebo a Tofacitinib, tanto en el grupo de placebo como en el de Tofacitinib, de un intervalo dado. Las comparaciones entre el placebo y Tofacitinib se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre Tofacitinib 5 mg dos veces al día, y Tofacitinib 10 mg dos veces al día se basaron en los 12 primeros meses de exposición.
La población de seguridad a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un ensayo doble ciego y controlado (incluidos los estudios anteriores de la fase de desarrollo) y luego participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de Tofacitinib según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo en relación con la dosis.
Las reacciones adversas graves más comunes fueron las infecciones graves [ver *Advertencias y Precauciones*].
La proporción de pacientes con el tratamiento interrumpido debido a reacciones adversas durante la exposición de 0 a 3 meses en los ensayos controlados con placebo y doble ciegos fue del 4% para los pacientes que tomaban Tofacitinib y del 3% para los tratados con placebo.

Infecciones Generales
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia general de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo de placebo.
Las infecciones reportadas más comúnmente con Tofacitinib fueron las de las vías respiratorias, nasofaringitis y las infecciones urinarias (en un 4%, 3%, y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones Graves
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 1 paciente (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibió placebo y en 11 pacientes (1.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1.1 (-0.4, 2.5) eventos por 100 años-paciente para el grupo combinado de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, menos el placebo.
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 34 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 33 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0.1 (-1.3, 1.2) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos 5 mg dos veces al día.
Las infecciones graves más comunes incluyeron la neumonía, celulitis, herpes zóster y las infecciones urinarias (ver *Advertencias y Precauciones*).

Tuberculosis
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportó tuberculosis en pacientes que recibieron placebo, 5 mg dos veces al día de Tofacitinib o 10 mg dos veces al día de Tofacitinib .
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 6 pacientes (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%), fue 0.5 (0.1, 0.9) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día.
También se reportaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (ver *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones Oportunistas (excluida la tuberculosis)
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportaron infecciones oportunistas en pacientes que recibieron placebo, Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0.5, 0.5) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día.
La exposición media a Tofacitinib antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (ver *Advertencias y Precauciones*).

Malignidad
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0.3 (-0.1, 0.7) eventos por 100 años-paciente para el grupo combinado de Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, menos placebo.
En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 5 pacientes (0.4 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 7 pacientes (0.6 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0.2 (-0.4, 0.7) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día. Una de estas malignidades fue un caso de linfoma ocurrido durante el periodo de 0 a 12 meses en un paciente tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
Los tipos más comunes de malignidad, incluidas las observadas durante la extensión a largo plazo, fueron el cáncer de pulmón y de mama, seguidos del cáncer gástrico, colorrectal, de célula renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno (ver *Advertencias y Precauciones*).

Anomalías de Laboratorio
Linfopenia
En los ensayos clínicos controlados, se produjeron reducciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 glóbulos/mm³ en un 0.04% de los pacientes para los grupos de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.
Los recuentos de linfocitos confirmados inferiores a 500 glóbulos/mm³ estuvieron asociados con una incidencia mayor de infecciones tratadas y graves (ver *Advertencias y Precauciones*).
Neutropenia
En los ensayos clínicos controlados, se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 1000 glóbulos/mm³ en un 0.07% de los pacientes en los grupos de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.
No se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 500 glóbulos/mm³ en ningún grupo de tratamiento.
No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.
En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de reducciones confirmadas de ANC permanecieron consistentes con lo que se había visto en los ensayos clínicos controlados (ver Advertencias y Precauciones).

Elevaciones de Enzimas Hepáticas
Se observaron aumentos en enzimas hepáticas superiores al triple del límite superior de lo normal (3x ULN) en pacientes tratados con Tofacitinib. En pacientes con elevación de enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de DMARD concurrente, la interrupción de Tofacitinib, o la reducción de la dosis de Tofacitinib, dio como resultado la reducción o normalización de enzimas hepáticas.
En los ensayos controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en las elevaciones de ALT o AST entre los grupos de placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.
En los ensayos de trasfondo controlados con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en un 1.0%, 1.3% y 1.2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos ensayos, se observaron elevaciones de AST superiores a 3x ULN en un 0.6%, 0.5% y 0.4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.
Se reportó un caso de lesión hepática causada por medicamentos en un paciente tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día, por aproximadamente 2.5 meses. El paciente desarrolló elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de bilirrubina superiores a 2x ULN, que requirieron hospitalización y una biopsia hepática.

Elevaciones de Lípidos
En los ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables después. Los cambios en los parámetros lípidos durante los 3 primeros meses de exposición en los ensayos clínicos controlados se resumen a continuación:
• La media de colesterol LDL aumentó en un 15% en el ramo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 19% en el ramo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
• La media de colesterol HDL aumentó en un 10% en el ramo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 12% en el ramo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
• Las razones medias de LDL/HDL permanecieron fundamentalmente sin cambios en pacientes tratados con Tofacitinib.
En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en colesterol LDL y ApoB se redujeron a los niveles anteriores al tratamiento en respuesta a la terapia de estatina.
En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de lípidos permanecieron consistentes con lo que fue observado en los ensayos clínicos controlados.

Elevaciones de Creatinina en Suero
En los ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones de creatinina en suero relacionadas con la dosis, con el tratamiento con Tofacitinb. El aumento medio de la creatinina en suero fue de <0.1 mg/dL en el análisis de seguridad de los 12 meses agrupados; sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta un 2% de los pacientes tuvieron que interrumpir su tratamiento con Tofacitinib debido al criterio de suspensión especificado por el protocolo de un aumento de creatinina en más del 50% del valor inicial. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones observadas de creatinina en suero.

Otras Reacciones Adversas
Las reacciones adversas producidas en un 2% o más de los pacientes con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día y al menos 1% superiores a las observadas en pacientes en placebo con o sin DMARD están resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones Adversas comunes* en estudios clínicos de Tofacitinib para el tratamiento de Artritis Reumatoide con o sin DMARDs concomitante (0-3 meses).

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día**	Placebo
Término preferido	N= 1336 (%)	N= 1349 (%)	N= 809 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	4	4	3
Nasofaringitis	4	3	3
Diarrea	4	3	2
Dolor de Cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja pacientes aleatorizados y tratados de los siete ensayos clínicos.
* informado en ≥ 2% de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y ≥ 1% mayor que la informada para placebo.
** la dosis recomendada de Tofacitinib para el tratamiento de la artritis reumatoide es de 5 mg dos veces al día.

Otras reacciones adversas producidas en estudios de extensión controlados y de rotulación abierta incluyeron:
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Anemia
Infecciones e infestaciones: Diverticulitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación
Trastornos psiquiátricos: Insomnio
Trastornos del sistema nervioso: Parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, tos, congestión nasal, enfermedad pulmonar intersticial (algunas mortales)
Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náusea
Trastornos hepatobiliares: Esteatosis hepática
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Sarpullido, eritema, prurito
Trastornos del sistema musculoesquelético, tejido conectivo y óseo: Dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, hinchazón de las articulaciones
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos): Cánceres de la piel no-melanomas
Trastornos generales y condiciones de administración de la zona: Pirexia, fatiga, edema periférico

Experiencia Clínica en Pacientes que no habían recibido Tratamiento Previo con Metotrexato
Según estudios de bibliografía de referencia el Estudio VI fue un ensayo clínico controlado activo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Artritis Psoriásica
Se estudiaron dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día de Tofacitinib en 2 estudios clínicos, doble ciegos, de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica (PsA, por sus siglas en inglés). Aunque se han estudiado otras dosis de Tofacitinib, la dosis recomendada de Tofacitinib es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la PsA (ver *Posología y modo de administración*).
Según estudios de bibliografía de referencia el estudio I tuvo una duración de 12 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológicos y que nunca habían recibido tratamiento con un inhibidor de TNF (TNFi). El estudio incluyó un periodo de 3 meses controlado con placebo y también incluyó 40 mg de adalimumab subcutáneo una vez cada 2 semanas por 12 meses.
El estudio II tuvo una duración de 6 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. Este estudio clínico incluyó un periodo de 3 meses controlado con placebo.
En estos estudios clínicos de fase 3 combinados, 238 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 236 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. A los pacientes en los estudios clínicos se les requirió recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (la mayor parte (79%) recibió metotrexato). La población del estudio que fue asignada al azar y tratada con Tofacitinib (474 pacientes) incluyó 45 (9.5%) pacientes de 65 años o mayores y 66 (13.9%) pacientes con diabetes desde el inicio.
El perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Tofacitinib fue consecuente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: htpp://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS
No existe un antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas. En un estudio en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de Tofacitinib disminuyeron rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculada como el clearance del dializador/flujo sanguíneo que ingresa al dializador, fue alta (media (DE) = 0,73 (0,15). Sin embargo, debido al clearance no renal significativo de Tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce por hemodiálisis fue baja y, por lo tanto, limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de sobredosis con Tofacitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

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

Conservación
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Conservar a temperatura menor a 30˚C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 59257
Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica.

Importado y Distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A.
Eligio Ayala n° 221 esq. Tacuary Tel: (021) 492 032
Regente: Andrea J. Paciello Reg.Prof. 4.637
Registro Sanitario: xxxx
VENTA BAJO RECETA

512-000-094 - V1-May20