

Modismune[®] LP

Tofacitinib [como citrato]

11 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.
Vía oral.

Venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Modismune[®] LP contiene:

Componentes	Cantidad [mg]
Tofacitinib [como citrato]	11,000
Excipientes:	
Hidroxiopropilmetilcelulosa	25,000
Lactosa monohidrato	132,899
Copovidona	8,000
Estearato de Magnesio	1,330
Hidroxiopropilmetilcelulosa 2910	3,440
Polietilenglicol	1,160
Etilcelulosa	1,200
Talco	1,400
Trietilcitrato	0,800

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modismune[®] LP contiene como principio activo la sal citrato de Tofacitinib, inhibidor de las Janus kinasas (JAK, por sus siglas en inglés).
Código ATC: L04AF01 Inmunosupresores, inhibidores de las Janus Kinasas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Artritis reumatoide

Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) 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 (FARME). Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

Artritis psoriásica

Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) 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).

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) 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.

Limitación de uso

No se recomienda la administración de Modismune[®] LP en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o inmunosupresores potentes tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, cidospirina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que tofacitinib está indicado.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día, y no debe excederse.

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

En la Tabla 1 se muestra información sobre el cambio entre tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Tabla 1. Cambio entre tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Cambio entre tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada.*	El tratamiento con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez al día se puede intercambiar el día siguiente a la última dosis de cualquiera de los dos tipos de comprimidos. Esta intercambiabilidad solo puede realizarse bajo estricta indicación y control del médico tratante.
--	--

*Ver Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética para comparar la farmacocinética de las formulaciones de liberación prolongada y comprimidos recubiertos.

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.

Use Modismune[®] (tofacitinib) 5 mg para la dosis de inducción mencionada. Para lo cual, ver prospecto de Modismune[®] (tofacitinib) 5 mg.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es Modismune[®] LP (tofacitinib 11 mg) una vez al día.

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

Para los pacientes con colitis ulcerosa que no tienen riesgo incrementado de TEV (ver *Advertencias y Precauciones*) se puede considerar tofacitinib 10 mg dos veces al día (dosis que se alcanza con 2 comprimidos de 5 mg dos veces por día) si el paciente experimenta una disminución de la respuesta con tofacitinib 11 mg una vez al día durante el mantenimiento y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF). Tofacitinib a dosis de 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.

Cambio de MODISMUNE[®] 5 mg comprimidos recubiertos a MODISMUNE[®] LP 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Los pacientes tratados con Modismune[®] 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día pueden pasar a Modismune[®] LP 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez por día, al siguiente día de la última dosis de Modismune[®] 5 mg comprimidos recubiertos. Esta intercambiabilidad solo puede realizarse bajo estricta indicación y control del médico tratante.

Se ha demostrado equivalencia farmacocinética (AUC y C_{max}) entre Modismune[®] LP 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez al día y Modismune[®] 5 mg comprimidos recubiertos dos veces por 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 como se describe en las siguientes tablas, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (Ver *Advertencias y Precauciones*).

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

Tabla 2. Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (Ver *Advertencias y Precauciones*)

Valor analítico [células/mm ³]	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes adultos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 células/mm³.

Tabla 3. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (Ver *Advertencias y Precauciones*)

Valor analítico [células/mm ³]	Recomendación
RAN superior a 1000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 4. Valor de hemoglobina bajo (Ver *Advertencias y Precauciones*)

Valor analítico [g/dL]	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dL y superior o igual a 9,0 g/dL	La dosis se debe mantener.
Reducción superior a 2 g/dL o inferior a 8,0 g/dL (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Infecciones

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 Modismune[®] LP una vez al día.

Interrupción del tratamiento en la Espondilitis Anquilosante (EA)

Los datos disponibles sugieren que se observa una mejoría clínica en la EA dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tofacitinib. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestren mejoría clínica dentro de este período de tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Tabla 5. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de un comprimido de liberación extendida de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido recubierto de 5 mg una vez al día (Ver <i>Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética</i>).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver <i>Contraindicaciones</i>).

Insuficiencia renal

Tabla 6. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Categoría de Insuficiencia renal	Aclareamiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 mL/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 mL/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (induidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	< 30 mL/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de un comprimido de liberación extendida de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a un comprimido recubierto de 5 mg una vez al día (Ver <i>Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética</i>). Los pacientes con insuficiencia renal grave, incluso aquellos bajo tratamiento de hemodiálisis, deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis. Para pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe ser administrada luego de la sesión de diálisis, los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomienda tomar una dosis suplementaria luego de la diálisis (Ver <i>Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética</i>).

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos de liberación prolongada de tofacitinib 11 mg se deben tomar enteros para garantizar que la dosis completa se libere correctamente. No se deben triturar, partir ni masticar.

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 especiales de empleo

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:
-de 65 años de edad y mayores;
-con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actuales desde hace mucho tiempo o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);
-con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

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

Combinación con otros tratamientos

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

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio posautorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. En un análisis exploratorio a posteriori dentro de este estudio, en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib que, a los 12 meses de tratamiento, tenían un nivel de dímero D ≥ 2 × LSN en comparación con aquellos con un nivel de dímero D < 2 × LSN; esto no se manifestó en los pacientes tratados con inhibidores del TNF. La interpretación está limitada por el bajo número de acontecimientos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio del estudio, en el mes 12 y al final del estudio). En los pacientes que no tuvieron TEV durante el estudio, la media de los niveles de dímero D se redujo significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D ≥ 2 × LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30 % de los pacientes sin acontecimientos posteriores de TEV, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es ≥ 2 × LSN, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Trombosis venosa retiniana

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

Infecciones graves

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

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

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

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

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados. El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.

Tuberculosis

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

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

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

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional 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.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en pacientes que toman tofacitinib.

En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1000 células/mm³.
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores [incluido infarto de miocardio]

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman tofacitinib.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actuales desde hace mucho tiempo o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a las neoplasias malignas.

En un estudio aleatorizado de seguridad posautorización en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, especialmente cáncer de piel no melanoma (CPNM), cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

También se han observado CPNM, cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización. Se observaron otras neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización, incluidos, entre otros, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático. En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores actuales desde hace mucho tiempo o lo hayan sido durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas distintas de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. Se recomienda el análisis periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en estudios clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Perforaciones gastrointestinales

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

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con tofacitinib.

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

Enzimas hepáticas

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

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Neutrófilos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes adultos con un RAN inferior a 1000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces.

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 adultos 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.

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.

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

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

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente. La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster. La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2

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

Obstrucción gastrointestinal con una formulación de liberación prolongada no deformable

Se debe tener precaución al administrar tofacitinib comprimidos de liberación prolongada a pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico). Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas relacionadas con la ingestión de otros medicamentos que utilizan una formulación de liberación prolongada no deformable.

Contenido de excipientes

Tofacitinib comprimidos recubiertos de liberación prolongada contiene sorbitol. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

La exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la FC de tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el 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. No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. 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 FC de tofacitinib en pacientes con AR.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoide

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía (1,7 %), herpes zóster (0,6 %), infección

del tracto urinario (0,4 %), celulitis (0,4 %), diverticulitis (0,3 %) y apendicitis (0,2 %). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los tres primeros meses de los estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo o MTX fueron cefalea (3,9 %), infecciones del tracto respiratorio superior (3,8 %), infecciones virales del tracto respiratorio superior (3,3 %), diarrea (2,9 %), náuseas (2,7 %) e hipertensión (2,2 %). La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8 % en los pacientes en tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento durante los primeros 3 meses en los estudios clínicos controlados fueron herpes zóster (0,19 %) y neumonía (0,15 %).

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que estaban tomando tofacitinib 10 mg dos veces 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 colitis ulcerosa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de AR.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs, EA y colitis ulcerosa, y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden decreciente de gravedad.

Insuficiencia renal

Tabla 7. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 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 Pielonifritis Celulitis Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada Bacteriemia Neumonía por Pneumocystis jirovecii Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Fascitis necrosante Encefalitis Bacteriemia estafilocócica Infección por Mycobacterium avium complex Infección micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de pulmón Cáncer de piel no melanoma	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Anemia	Leucopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muy raras < 1/10000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Gamma-glutamilo-transferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Acné	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinofosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

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

REPORTE ANTE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Ante sospecha de reacciones adversas puede informar a GEMABIOTECH S.A.U. llamando en forma gratuita al **0-800-888-0009** o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@amegabiotech.com

Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/notificacion-traves-de-formulario-de-reporte-1> o llamar a ANMAT Responde **0800-333-1234**.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas. No existe un antídoto específico para la sobredosis con tofacitinib. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta e igual a 100 mg en voluntarios sanos, indican que es previsible que más del 95 % de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En Argentina:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: 0-800-444-8694.

Centro de toxicología Htal. de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: 0-800-333-0160.

Centro de toxicología Htal. Posadas: (011) 4658-7777 /4654-6648/4469-9300 int.1102

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: (011) 4808-2655/ 4801-7767

Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4363-2100/2200. Centro de Toxicología Htal. Elizalde: (011) 4300-2115/4362-6063 int.6217

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupos farmacoterapéuticos: Inmunosupresores, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), Código ATC: L04AF01

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus kinasas (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 heterodiméricas 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.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (natural-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 (la duración media del tratamiento con tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28 % y 27 %, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73 % respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos.

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

Después del tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas

En un estudio 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 polisacáridica, 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 polisacáridica 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 frente al herpes de virus vivos atenuados de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración oral de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 4 horas y la vida media es de ~6 horas. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración una vez al día. El AUC y la C_{max} en estado estacionario de tofacitinib para tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada administrados una vez al día son equivalentes a los de tofacitinib 5 mg comprimidos

recubiertos con película administrados dos veces al día.

Absorción y distribución

La administración de tofacitinib 11 mg comprimidos de liberación prolongada junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la C_{max} aumentó en un 27 %.

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 α-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/IB3, u OCT1/2.

Farmacocinética en pacientes

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

El análisis FC poblacional en los pacientes con AR 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 FC poblacional en pacientes con APs activa o EA estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) 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 estudios clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

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 estudios clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

Interacciones

Tofacitinib no es un inhibidor ni inductor de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/IB3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

Comparación de la Farmacocinética (FC) de las formulaciones de comprimidos recubiertos 11 mg de liberación prolongada y comprimidos recubiertos 5 mg
Se ha demostrado la equivalencia FC (AUC y C _{max}) de tofacitinib 11 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada una vez al día con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 o 3 veces la exposición dínica 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 hibermomas (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 esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib en el desarrollo óseo ni en machos ni hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

No se observaron hallazgos relacionados con tofacitinib en estudios con animales jóvenes que indiquen una mayor sensibilidad de las poblaciones pediátricas en comparación con los adultos. En el estudio de fertilidad en ratas jóvenes, no hubo evidencia de toxicidad para el desarrollo, no hubo efectos sobre la maduración sexual y no se observó evidencia de toxicidad reproductiva (apareamiento y fertilidad) después de la madurez sexual. En estudios de ratas juveniles de 1 mes y monos juveniles de 39 semanas, se observaron efectos relacionados con tofacitinib sobre parámetros inmunológicos y hematológicos consistentes con la inhibición de JAK1/3 y JAK2. Estos efectos fueron reversibles y consistentes con los observados también en animales adultos con exposiciones similares.

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE LACTOSA.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Condición de expendio.

Venta bajo receta archivada.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE RETIRARSE SIN UNA RECETA MÉDICA.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 59749

GEMABIOTECH S.A.U

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, CP: B1636AKJ, Pcia. Buenos Aires

Director Técnico: Adriana Carey, Farmacé