

**Janvax
Tofacitinib 5 mg
Comprimidos recubiertos**

Guía para el profesional de la salud: Guía de dosificación, administración, seguimiento y gestión de riesgos

Esta guía para prescriptores tiene la intención de proporcionar orientación para los médicos prescriptores sobre Janvax en relación con las indicaciones terapéuticas, dosificación y administración incluyendo consideraciones para la administración, instrucciones sobre el monitoreo de parámetros de laboratorio, advertencias y precauciones, asesoramiento al paciente y eventos adversos.

Es también propósito de esta guía informar a los profesionales de la salud cómo pueden minimizar los riesgos importantes asociados con tofacitinib.

Indicaciones

Artritis Reumatoide (AR)

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

Artritis Psoriásica (APs)

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

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

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

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

Posología y modo de administración

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

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

El tratamiento con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día y tofacitinib 11 mg comprimidos 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.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

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

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

Reinicio de tratamiento en CU

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

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

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

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

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

Peso corporal (kg)	Pauta de dosificación
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml de solución oral) dos veces al día
20 - < 40	4 mg (4 ml de solución oral) dos veces al día
≥ 40	5 mg (5 ml de solución oral o 5 mg comprimidos recubiertos con película) dos veces al día

Los pacientes de ≥ 40 kg tratados con tofacitinib 5 ml de solución oral dos veces al día pueden cambiar a tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día. Los pacientes de < 40 kg no pueden cambiar la solución oral de tofacitinib.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento en adultos y en pacientes pediátricos

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

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

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

Tabla 2. Recuento absoluto de linfocitos bajo

Valor analítico (células/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. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes adultos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes pediátricos con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.200 células/mm³.

Tabla 3. Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 4. Valor de hemoglobina bajo

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

Interacciones

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

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

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

Interrupción del tratamiento en la EA

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Ver sección Advertencias y Precauciones sobre el uso en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Tabla 5. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Categoría de insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.

Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día.
Severa	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

Tabla 6. Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con AIJ poliarticular y APs juvenil. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones (p.ej., colitis ulcerosa). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

Contraindicaciones

- 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.
- Pacientes con alto riesgo de trombosis.

No se recomienda una dosis de tofacitinib 10 mg dos veces al día para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante -
- el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

Consideraciones antes de administrar Janvax

-Discuta los riesgos con los pacientes usando la Tarjeta de información para el paciente y Lista de comprobación (*checklist*) para el prescriptor

-Considere cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, incluidos los pacientes:

- con infecciones recurrentes
- que han estado expuestos a tuberculosis

- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- quienes han residido o viajado a áreas de tuberculosis (TBC) o micosis endémica
- que tienen afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones, como la diabetes mellitus

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

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

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

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.

- 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.

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

-Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Al conocerse que los pacientes asiáticos con artritis reumatoidea tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

- 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).

- 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 metotrexato.

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

- En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas debido al riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio).

- En pacientes mayores de 65 años, pacientes que sean fumadores actualmente o lo hayan sido en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., tumores malignos actuales o antecedentes de tumores malignos distintos de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

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

- 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.

-Recuerde comprobar los parámetros de laboratorio de los pacientes, incluidos linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, lípidos y enzimas hepáticas. No es recomendado iniciar el tratamiento en pacientes con:

- recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³
- recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³
- valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl

Los pacientes tratados con tofacitinib deben recibir una tarjeta de información para el paciente. Los pacientes deben ser avisados de mantener esta tarjeta con ellos durante al menos 2 meses después de tomar la última dosis de tofacitinib.

Monitoreo de parámetros de laboratorio y controles durante el tratamiento con Janvax

Parámetros de laboratorios	Monitoreo de rutina	Valores de laboratorio	Acciones recomendadas
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces	RAL mayor o igual a 750 células/mm ³	La dosis debe mantenerse.
		RAL entre 500 y 750 células/mm ³	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750 células/mm ³ . En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750 células/mm ³ , debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
		RAL inferior a 500 células/mm ³	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces.	RAN superior a 1000 células/mm ³	La dosis debe mantenerse.
		RAN entre 500 y 1000 células/mm ³	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000 células/mm ³ . Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se

			<p>debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAN sea superior a 1000 células/mm³, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.</p>
		RAN inferior a 500 células/mm ³	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.
Hemoglobina	Al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces	Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
		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.
Lípidos	A las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento	NA	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.
Enzimas hepáticas	Control rutinario	NA	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.
Control dermatológico	Periódicamente	NA	NA

NA: no aplica

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Infecciones graves

Se han 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 metotrexato o corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

Las infecciones graves más comunes reportadas con tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zoster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre infecciones oportunistas, tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococos, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zoster multidermatómico, Se informaron citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis con tofacitinib. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada, y los pacientes a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes como metotrexato o corticosteroides, que además de la artritis reumatoide o la artritis psoriásica, puede predisponerlos a infecciones. Otras infecciones graves que no se informaron en estudios clínicos también puede ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

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. 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.

Se debe tener precaución al tratar a:

- Pacientes de edad avanzada y con diabetes.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que pueden ser más propensos a infecciones
- Pacientes con linfopenia.

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

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1000 células/mm³.
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más 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. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

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

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

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

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

Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

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, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (CPNM), especialmente cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver Reacciones Adversas).

También se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

Se observaron otros tumores malignos en pacientes tratados con tofacitinib en los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización, incluidos, entre otros, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático.

En pacientes mayores de 65 años, pacientes que sean fumadores actualmente o lo hayan sido en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., tumores malignos actuales o antecedentes de tumores malignos distintos de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

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

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 mayores de 65 años, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

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 de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

En un análisis exploratorio a posteriori dentro de este estudio, en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, se observaron casos de TEV posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib que, a los 12 meses de tratamiento, tenían un nivel de dímero $D \geq 2 \times$ límite superior normal (LSN) en comparación con aquellos con un nivel de dímero $D < 2 \times$ LSN; esto no se manifestó en los pacientes tratados con inhibidores del TNF. La interpretación está limitada por el bajo número de acontecimientos de TEV y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio del estudio, en el mes 12 y al final del estudio). En los pacientes que no tuvieron TEV durante el estudio, la media de los niveles de dímero D se redujo significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero $D \geq 2 \times$ LSN en el mes 12 en aproximadamente el 30% de los pacientes sin acontecimientos posteriores de TEV, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio.

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

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

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad ($IMC \geq 30$), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es $\geq 2 \times LSN$, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib.

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

Trombosis venosa retiniana

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

Mortalidad

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Los pacientes que

presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados inmediatamente para lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.

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 ALT o AST, en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato. 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 se presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con tofacitinib.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib.

La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.

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

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

Uso en poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función renal

Insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.

Grave	< 30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.
-------	-------------	--

Pacientes con deterioro de la función hepática

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Población pediátrica

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

Embarazo

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

Está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.

Para mayor información consulte el prospecto de Janvax.

Asesoramiento al paciente

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

Se ha confeccionado una tarjeta de información para el paciente para ayudar a los pacientes a comprender los riesgos asociados con tofacitinib. Es importante recordarles que consulten a su médico inmediata si experimentan alguno de los signos y síntomas listados.

Es importante que los médicos:

- proporcionen la tarjeta de información para el paciente a cada paciente que se le recete tofacitinib.
- recuerden a los pacientes que usen la tarjeta de información que se les proporciona.
- discutan los riesgos con cada paciente y asegurar que el paciente comprenda los riesgos potenciales del tratamiento.

• se aseguren de que los pacientes lleven consigo la tarjeta de información para el paciente, especialmente cuando visitan un consultorio médico y / o sala de emergencias.

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

- posibles síntomas de reacciones alérgicas como opresión en el pecho, sibilancias, mareos intensos o aturdimiento, hinchazón de los labios, lengua o garganta, picazón o erupción cutánea al tomar tofacitinib, o poco después de tomar tofacitinib.
- síntomas de una infección, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso o cansancio excesivo
- síntomas de herpes zoster, como erupción dolorosa o ampollas.
- cualquier nuevo crecimiento en la piel o cualquier cambio en lunares o manchas existentes.
- síntomas de enfermedades pulmonares intersticiales, como dificultad para respirar.
- signos y síntomas abdominales como dolor de estómago, dolor abdominal, sangre en las heces o cualquier cambio en los hábitos intestinales asociado con fiebre.
- coloración amarilla en la piel o blanco del ojo, náuseas o vómitos.

Debe recordar a los pacientes que consulten al médico si:

- debieran recibir alguna vacuna. Los pacientes no deben recibir ciertos tipos de vacunas mientras tomando tofacitinib.
- ha estado en contacto cercano con una persona con tuberculosis.
- queda embarazada o planea quedar embarazada.

Informe de eventos adversos

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante porque permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

Puede informar cualquier sospecha de reacciones adversas:

-Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

- Laboratorio Varifarma:

<http://varifarma.com.ar/farmacovigilancia>

farmacovigilancia@varifarma.com.ar

Al informar eventos adversos, proporcione tanta información como sea posible, incluyendo antecedentes médicos, cualquier medicamento concomitante, fecha de inicio del tratamiento y evento.

Plan de gestión de riesgos (PGR)

Tofacitinib cuenta con un PGR

Un sistema de gestión de riesgos, descrito en el PGR, es un conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia requeridas por la autoridad sanitaria para garantizar que los beneficios del medicamento superen sus riesgos.

El PGR de tofacitinib se desarrolla con el objetivo de:

- Identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con tofacitinib, incluida la evaluación de la efectividad de esas actividades e intervenciones.

Comunicación de riesgos

Para comunicar ciertos riesgos sobre Janvax del Laboratorio Varifarma desarrolló un plan de comunicación detallado para comunicar los riesgos descritos en el prospecto del producto, estos incluyen los siguientes elementos:

- tarjeta de información para el paciente
- guía para el profesional sanitario
- lista de verificación para el inicio y mantenimiento del tratamiento

Esta última lista se ha desarrollado para su uso antes y durante el tratamiento con Janvax.

Tienen la intención de recordar al médico los riesgos asociados con el uso de tofacitinib y las pruebas recomendadas antes y durante el tratamiento con tofacitinib.

Todos los materiales están disponibles en la página web de Laboratorio

Varifarma: <http://varifarma.com/>