



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-58460209-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-58460209-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOLVAR / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO 8,07 mg) 5 mg; aprobada por Certificado N° 58596.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOLVAR / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO 8,07 mg) 5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-82788305-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-82787975-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-82787641-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58596, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2020-58460209-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.04 01:01:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.04 01:01:29 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES TOLVAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR TOLVAR**
- 3. CÓMO USAR TOLVAR**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE TOLVAR**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES TOLVAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tolvar contiene el principio activo Tofacitinib. **Tolvar** pertenece a un grupo de medicamentos denominados inmunosupresores y actúa inhibiendo específicamente unas enzimas llamadas Janus quinasas por lo que consigue disminuir la capacidad inmune de algunas células de la sangre.

Tolvar se utiliza para tratar a:

- Adultos con artritis reumatoidea activa de moderada a grave en quienes el metotrexato no fue eficaz o no se puede tolerar.
- Adultos con artritis psoriásica activa en los que el metotrexato u otros medicamentos similares denominados medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD según su sigla en el idioma inglés) no fueron eficaces o no se toleraron.
- 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.

Se desconoce si Tofacitinib es seguro y eficaz en personas con hepatitis B o C.

Tofacitinib no se recomienda para personas con problemas hepáticos graves.

Se desconoce si Tofacitinib es seguro y efectivo en niños.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR TOLVAR

No tome Tolvar si:

- es alérgico (hipersensible) a Tofacitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- tiene un deterioro severo de la función de su hígado
- tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa.
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con Tolvar

La administración de Tolvar puede causar efectos adversos serios

- Infecciones serias

Tolvar es un medicamento que afecta su sistema inmune por lo que puede disminuir la capacidad de este sistema para combatir las infecciones. Por lo tanto, algunos pacientes que toman **Tolvar** pueden presentar infecciones, algunas de ellas serias, incluyendo tuberculosis y otras infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden diseminarse a través del cuerpo. Algunas personas han muerto de estas infecciones.

Su médico le realizará pruebas diagnósticas para descartar una tuberculosis latente o activa antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** así como también durante el tiempo que dure el mismo y controlará estrictamente la presencia de signos y síntomas de infección por tuberculosis.

Por lo tanto, no debe empezar a utilizar **Tolvar** si usted tiene cualquier tipo de infección, a menos que su médico así se lo indique. Usted puede tener mayor riesgo de presentar una infección por virus *herpes zoster* (“culebrilla”) que puede manifestarse con ardor o dolor punzante y hormigueo o picazón, generalmente en una extremidad, torso o en la cara. Las personas que toman la dosis más alta de Tofacitinib (10 mg dos veces al día) tienen un mayor riesgo de infecciones graves y *herpes zoster*

Previo a tomar **Tolvar** informe a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene signos o síntomas de infección tales como: fiebre, sudoración, escalofríos, tos, expectoración con flemas amarillentas, verdosas o con sangre, piel caliente, enrojecida o dolorosa, ardor al orinar u orina con mayor frecuencia, dolor muscular, dificultad para respirar, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal o se siente excesivamente cansado.
- Está siendo tratado por una infección.
- Padece de infecciones muy frecuentemente o en forma recurrente.
- Presenta diabetes, enfermedad pulmonar crónica, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades que debiliten su sistema inmune, dado que en esos casos tiene mayor riesgo de sufrir infecciones (infecciones oportunistas).
- Tiene tuberculosis o estuvo en contacto cercano con alguien que padece tuberculosis.
- Vive o ha residido o viajado a zonas donde hay mayor posibilidad de contagiarse tuberculosis o alguna infección específica causada por hongos. El tratamiento con Tofacitinib puede hacer que tenga mayor riesgo de padecer alguna de estas infecciones o que éstas sean más severas.
- Tiene o ha tenido hepatitis B o C, dado que se desconoce si Tofacitinib es seguro y efectivo en pacientes con estas enfermedades.

Consulte a su médico ante cualquier síntoma que pudiera corresponder a una infección mientras utiliza **Tolvar**. **Tolvar** puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

- *Mayor riesgo de muerte en personas de 50 años o más con artritis reumatoidea que tienen al menos un factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que están tomando una dosis de Tofacitinib superior a la recomendada*

La dosis recomendada en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica es Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

- *Cáncer y alteración del sistema inmune*

Tofacitinib puede aumentar su riesgo de ciertos cánceres al cambiar la forma en que funciona su sistema inmunológico.

Tolvar puede incrementar el riesgo de aparición de ciertos tumores por ejemplo linfomas y otros cánceres incluyendo tumores de la piel. Las personas que toman la dosis más alta de Tofacitinib (10 mg dos veces al día) tienen un mayor riesgo de cáncer de piel Informe a su médico si usted ha tenido algún tipo de cáncer.

Algunas personas que han tomado Tofacitinib con otros medicamentos para prevenir el rechazo de trasplante de riñón han tenido alteración de ciertos glóbulos blancos que crecen fuera de control (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr).

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

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

Deje de tomar Tofacitinib e informe a su médico de inmediato si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como falta de aire repentina o dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo.

- *Perforación de estómago o intestino*

Consulte a su médico si presenta algún tipo de dolor en el abdomen o le han diagnosticado en algún momento un cuadro llamado diverticulitis (inflamación del intestino delgado) o úlceras en su estómago o intestino. Los pacientes en tratamiento con Tofacitinib con esta condición tienen más riesgo de presentar perforación del estómago o intestino. Esto ocurre más frecuentemente al emplear concomitantemente con Tofacitinib antiinflamatorios no esteroideos (para el tratamiento del dolor y la inflamación), corticoides o metotrexato (ambos empleados para el tratamiento de la artritis reumatoidea u otras enfermedades autoinmunes). Consulte inmediatamente a su médico si presentara fiebre y dolor abdominal que no cede y algún cambio en su hábito intestinal.

- *Reacciones alérgicas*

En pacientes que toman Tofacitinib se han observado síntomas como hinchazón de los labios, la lengua o la garganta o urticaria (manchas rojas y elevadas de la piel que a menudo pican mucho) que pueden indicar que está teniendo una reacción alérgica. Algunas de estas reacciones fueron graves. Si alguno de estos síntomas ocurre mientras está tomando Tofacitinib, suspenda el tratamiento y comuníquese con su médico de inmediato.

- *Cambios en los resultados de análisis de laboratorio*

Su médico le solicitará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** y mientras esté tomando el medicamento para controlar la presencia de los siguientes efectos adversos:

- Alteración del recuento de linfocitos (un tipo de células de la sangre que ayudan a la defensa contra infecciones),
- Disminución del recuento de neutrófilos (un tipo de células de la sangre que ayudan a la defensa contra infecciones),
- Disminución de glóbulos rojos, esto puede indicar anemia, la cual puede manifestarse por cansancio y debilidad.

Además, su médico le solicitará pruebas que evalúan el funcionamiento del hígado.

Su médico puede decidir no iniciar o suspender un tratamiento ya comenzado con **Tolvar** si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos y glóbulos rojos son demasiado bajos o los análisis de funcionamiento del hígado se encuentran alterados.

Usted también puede presentar durante el tratamiento con Tofacitinib alteraciones en otras pruebas de laboratorio como elevación de los niveles de colesterol. Su médico deberá realizar medición de los lípidos de la sangre (colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol) 4 a 8 semanas antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** y durante el tratamiento. Niveles normales de colesterol en sangre son importantes para un buen funcionamiento de su corazón.

Antes de tomar **Tolvar**, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluso si:

- tiene una infección.
- ha tenido coágulos de sangre en las venas de las piernas, brazos o pulmones, o coágulos en las arterias en el pasado.
- tiene problemas en la función de su hígado.
- tiene problemas en la función de sus riñones.
- tiene algún dolor en el abdomen o le han diagnosticado diverticulitis o úlceras en el estómago o los intestinos.
- ha tenido una reacción al Tofacitinib o a alguno de los ingredientes de **Tolvar**.
- ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. Las personas que toman Tofacitinib no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados. Las personas que toman Tofacitinib pueden recibir vacunas que no sean a virus vivos atenuados.
- piensa quedar embarazada o está embarazada. Tofacitinib puede afectar la capacidad de las mujeres para quedar embarazadas. No se sabe si esto es reversible después de suspender Tofacitinib. No se debe usar **Tolvar** durante el embarazo.
- piensa amamantar está en periodo de lactancia. Usted y su médico deben decidir si tomará **Tolvar** o amamantará. Usted no debe hacer las dos cosas. Después de interrumpir su tratamiento con **Tolvar**, no comience a amamantar nuevamente hasta 18 horas después de su última dosis de **Tolvar**.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos porque puede afectar a la forma en la que actúa **Tolvar**. Esto incluye los medicamentos que usted adquiera sin receta, vitaminas y medicamentos derivados de hierbas.

En particular, informe a su médico si está tomando:

- cualquier otro medicamento utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis psoriásica o colitis ulcerosa como por ejemplo ciclosporina, azatioprina, tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab, vedolizumab dado que el uso de estos agentes puede aumentar el riesgo de infecciones si se utilizan concomitantemente con **Tolvar**.

- medicamentos que afectan el funcionamiento de determinadas enzimas hepáticas. Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de estos.

Embarazo

No se debe usar **Tolvar** durante el embarazo. Debe usar un método efectivo de anticoncepción mientras se encuentre en tratamiento con **Tolvar** y hasta al menos 4 semanas después de haber tomado la última dosis de **Tolvar**. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

No se sabe si **Tolvar** se elimina por la leche humana. Si está utilizando **Tolvar**, no debe amamantar, por lo que si está tomando **Tolvar** y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con **Tolvar**.

Información importante sobre los demás componentes de Tolvar

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar Tolvar.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Se desconoce si **Tolvar** afecta la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. Sin embargo, puede causar efectos adversos tales como dolores de cabeza, además de los síntomas propios de su enfermedad pueden también reducir la capacidad para conducir. No maneje vehículos o máquinas si no se encuentra bien.

3. CÓMO USAR TOLVAR

Siempre tome **Tolvar** exactamente como se lo indique su médico.

Su médico le indicará la dosis adecuada según el caso, de acuerdo al funcionamiento de su hígado y riñones, a si toma algún otro medicamento o al resultado del recuento de las células de la sangre (linfocitos, neutrófilos y glóbulos rojos) que se realizará al comienzo y durante el tratamiento.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de **Tolvar** deben ingerirse enteros, sin partirse, triturarse ni masticarse y se pueden tomar con o sin alimentos.

Si toma más Tolvar del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor de **Tolvar**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

Si olvidó tomar Tolvar

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis en el horario habitual.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Tolvar** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Tolvar puede provocar efectos adversos serios

- Ver “Tenga especial cuidado con **Tolvar**”

- Infección por activación del virus de la hepatitis B o C en personas portadoras de dicho virus en la sangre. Si usted es portador del virus de la hepatitis B o C (virus que afectan el hígado), éste puede activarse mientras se encuentra en tratamiento con Tofacitinib. Su médico puede solicitarle análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con **Tolvar** y durante el tratamiento para diagnosticar la presencia de este virus. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B o C: cansancio anormal, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor muscular, erupción en la piel, vómitos, dolor abdominal, orina oscura, coloración amarilla de la piel o del blanco del ojo, materia fecal color más clara o blanco arcilla.

Los efectos secundarios comunes de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea y pacientes con artritis psoriásica incluyen:

- infecciones del tracto respiratorio superior (resfrío común, infecciones de los senos nasales),
- dolor de cabeza,
- diarrea,
- congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis),
- presión arterial alta (hipertensión).

Los efectos secundarios comunes de Tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa incluyen:

- congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis),
- aumento de los niveles de colesterol en sangre,
- dolor de cabeza,
- infecciones del tracto respiratorio superior (resfrío común, infecciones de los senos nasales)
- aumento en sangre de los niveles de enzimas musculares,
- erupción en la piel,
- diarrea,
- culebrilla (*herpes zoster*).

5. CONSERVACIÓN DE TOLVAR

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

No utilice **Tolvar** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es Tofacitinib.

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg. Los demás componentes son: Lactosa; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry II YS-30-18056 White (*1); Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Envase conteniendo 30 ó 60 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con TOL y el logo Bagó, color blanco.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **TOLVAR** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.596.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-58460209 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.30 09:19:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.30 09:20:00 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa 62 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg; Opadry II YS-30-18056 White (*1) 9 mg; Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) 1 mg.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor. Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de las enzimas Janus quinasas. Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES

Artritis reumatoidea

Tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD según su sigla en idioma inglés) no biológicos.

Limitaciones de uso: no se recomienda el uso de **Tolvar** en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Artritis psoriásica

Tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa (APs) que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato o DMARD.

Limitaciones de uso: no se recomienda el uso de **Tolvar** en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerosa

Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Limitaciones de uso: no se recomienda el uso de **Tolvar** en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en la etapa de las JAK, impidiendo la fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten la señal de las citocinas mediante la combinación por pares de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió la actividad in vitro de los pares JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y JAK2/JAK2 con IC50 de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

Farmacodinamia

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con reducciones dosis-dependientes en el número de linfocitos “natural killers” CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se revierten después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dosis-dependientes en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR) en suero y se mantuvieron a lo largo del tratamiento. Los cambios observados en la PCR con el tratamiento con Tofacitinib no revierten completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

Se han observado cambios similares en las células T, las células B y la PCR sérica en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

Farmacocinética

Tras la administración oral de Tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5-1 hora, la vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas y, dentro del rango terapéutico, se observó un aumento en la exposición sistémica proporcional a la dosis. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24-48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de Tofacitinib con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el área bajo la curva (ABC) mientras que la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se vio reducida en un 32%. En estudios clínicos, Tofacitinib se administró independientemente de las comidas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a la alfa-1 glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de Tofacitinib corresponden aproximadamente 70% al metabolismo hepático y 30% a la excreción renal de droga madre. El metabolismo de Tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a Tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de Tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que las características farmacocinéticas eran similares entre los pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y CU. El coeficiente de variación (%) en el ABC de Tofacitinib fue generalmente similar en pacientes con diferentes enfermedades, oscilando entre el 22% y el 34%.

Poblaciones específicas

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a Tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (*clearance* de creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico (concentración plasmática máxima - $C_{m\acute{a}x}$) y concentraciones valle (concentración plasmática mínima - $C_{m\acute{i}n}$) más bajas en los pacientes menos pesados. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

En sujetos con insuficiencia renal en etapa terminal mantenidos en hemodiálisis, el ABC media fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que coincide con una contribución de aproximadamente el 30% del *clearance* renal al *clearance* total de Tofacitinib. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal mantenidos en hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Potencial de Tolvar para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones superiores a 160 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados in vitro fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que demostró la inexistencia de cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con Tofacitinib. Estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT) de la uridina metabolizadora de fármacos en humanos (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario, de una dosis de 10 mg dos veces al día. En pacientes con artritis reumatoidea, la depuración oral de Tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que Tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración

concomitante con **Tolvar** no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que Tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tolvar

Debido a que Tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de Tofacitinib.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En un estudio toxicológico de 39 semanas en monos, Tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 6 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día diariamente) produjeron linfomas. No se observaron linfomas en este estudio a niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

El potencial carcinogénico de Tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos *rasH2* de 6 meses y en estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Tofacitinib, a niveles de exposición aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Sprague-Dawley, Tofacitinib causó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (malignidad del tejido adiposo pardo) y timomas benignos a dosis mayores o iguales a 30 mg / kg / día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día en base al ABC). Se desconoce la relevancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo humano.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo* y en el ensayo de CHO-HGPRT *in vitro* y en el ensayo de síntesis de ADN no programado de hepatocitos de rata *in vivo*.

En ratas, Tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 10 mg/kg/día) redujo la fertilidad femenina debido a aumento de la pérdida post-implantación. No hubo deterioro de la fertilidad de las ratas hembras a niveles de exposición de Tofacitinib iguales a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 1 mg/kg/día). Los niveles de exposición a Tofacitinib de aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvieron efecto sobre la fertilidad masculina, espermia motilidad o concentración de espermia.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

-No comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 células/mm³ o que tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.

- Se recomienda la interrupción de la dosis para el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

- Interrumpa el uso de Tofacitinib si el paciente desarrolla una infección seria, hasta que la infección esté controlada.

- Tofacitinib se administra en forma oral con o sin alimentos.

Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

La tabla 1 muestra la dosis recomendada diaria en adultos de Tofacitinib y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4 concomitantemente, pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a aquellos pacientes con insuficiencia severa, que están siendo sometidos a hemodiálisis) o hepática moderada a severa, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 1. Dosis recomendada de Tolvar (Tofacitinib) en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica

	Tolvar (Tofacitinib)
Pacientes adultos	5 mg dos veces por día
Pacientes que reciben: - Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) - Inhibidor(es) moderados de CYP3A4 con un potente inhibidor(es) de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)	5 mg una vez por día
Pacientes con: - Insuficiencia renal moderada o severa (ver Poblaciones específicas) - Insuficiencia hepática moderada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Uso en poblaciones especiales)	5 mg una vez por día 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 la diálisis, no se recomienda tomar una dosis suplementaria luego de la diálisis
Pacientes con recuento de linfocitos menor a 500 células/mm ³ , confirmado por pruebas repetitivas	Discontinuar la dosis
Pacientes con un recuento total de neutrófilos de 500 a 1000 células/mm ³	Interrumpir la dosis. Cuando el recuento total de neutrófilos es mayor a 1000, reanudar con 5 mg dos veces al día
Pacientes con un recuento total de neutrófilos menor a 500 células/mm ³	Discontinuar la dosis
Pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosis hasta que los valores de la hemoglobina se hayan normalizado

Tofacitinib puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad para artritis reumatoidea.

Tofacitinib se usa en combinación con antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad para artritis psoriásica.

La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiada en artritis psoriásica. No se recomienda el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Colitis ulcerosa

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento. 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.

Mantenimiento: 5 mg 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. El uso de 10 mg dos veces al día más allá de la inducción debe limitarse a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que previamente fallaron a inhibidores del TNF y usarse durante el menor tiempo posible, con una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos para el paciente individual. 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.

La Tabla 2 muestra los ajustes de dosis de **Tolvar** para pacientes adultos que reciben inhibidores de CYP2C19 y / o CYP3A4, con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia grave que se someten a hemodiálisis) o deterioro de la función hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 2: Ajuste de dosis de Tofacitinib recomendado en pacientes con CU que reciben inhibidores de CYP2C19 y / o CYP3A4, con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia grave que se someten a hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada o con linfopenia, neutropenia o anemia.

	Tolvar (Tofacitinib)
Pacientes que reciben: - Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol) o - un inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)	Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día Si toma 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día
Pacientes con: - insuficiencia renal moderada o grave - insuficiencia hepática moderada	Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día Si toma 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión

	de diálisis en los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis
Los pacientes con recuento de linfocitos inferior a 500 células / mm ³ , confirmado por la repetición de la prueba	Suspenda la dosificación
Pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 500 a 1000 células / mm ³	Si toma 10 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg dos veces al día. Cuando el RAN sea superior a 1000, aumente a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica. Si toma 5 mg dos veces al día, interrumpa la dosificación. Cuando el RAN sea superior a 1000, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día
Pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células / mm ³	Suspenda la dosificación
Pacientes con hemoglobina inferior a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g / dL	Interrumpa la dosificación hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de **Tolvar**.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con Tofacitinib tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden llevar a la hospitalización o la muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticosteroides.

Si se desarrolla una infección grave, interrumpa Tofacitinib hasta que la infección esté controlada.

Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes deben someterse a pruebas de tuberculosis latente antes del uso de Tofacitinib y durante la terapia. El tratamiento para la infección latente debe iniciarse antes del uso de Tofacitinib.
- Infecciones fúngicas invasivas, que incluyen criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada, en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales, incluido el herpes zoster y otras debidas a patógenos oportunistas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que resultaron negativos para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con Tofacitinib 5 mg administrados dos veces al día o inhibidores del TNF en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización en curso.

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con Tofacitinib. El trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein Barr se ha observado a una tasa mayor en pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes.

TROMBOSIS

Se han producido trombosis, incluida embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial en pacientes tratados con Tofacitinib y otros inhibidores de la cinasa Janus utilizados para tratar enfermedades inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más con al menos un factor de riesgo CV tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF en un gran estudio de seguridad poscomercialización en curso tuvieron un aumento observado en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en muerte. Evite Tofacitinib en pacientes de riesgo. Suspenda el tratamiento y evalúe de inmediato a los pacientes con síntomas de trombosis.

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

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes con artritis reumatoidea que recibieron Tofacitinib. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, *herpes zoster*, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Con el uso de Tofacitinib se han informado infecciones oportunistas como tuberculosis (que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar) y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *herpes zoster* multidermatómico, infección por citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

También pueden ocurrir otras infecciones serias como histoplasmosis y coccidiodomicosis.

No se debe comenzar el tratamiento con **Tolvar** en pacientes con una infección seria activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzarlo en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente,
- hayan sido expuestos a tuberculosis,
- antecedentes de una infección seria u oportunista,
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica,
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.
- mayores de 65 años

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con **Tolvar**. Se debe suspender el tratamiento con **Tolvar** si el paciente presenta una infección seria, oportunista o sepsis, hasta que la infección sea controlada. Los pacientes que presenten una infección nueva durante el tratamiento con **Tolvar** deben ser sometidos a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para pacientes inmunocomprometidos, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y estricto control.

Se recomienda también precaución en pacientes que tengan antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que presenten enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a presentar infecciones.

El riesgo de contraer infecciones puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia. Al evaluar el riesgo individual de presentar una infección se debe considerar el recuento de linfocitos del paciente.

Tuberculosis

Se debe investigar en los pacientes la presencia de infección latente o activa antes y durante la administración de **Tolvar**, según describen las guías clínicas. También se debe considerar la terapia antimicobacteriana antes de la administración de **Tolvar** en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se pueda confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes en busca de la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicobacteriana estándar antes de la administración de **Tolvar**.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, *herpes zoster*), en pacientes tratados con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. No hay datos respecto del uso de Tofacitinib en pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C. Antes de iniciar la terapia con **Tolvar** se deberá realizar detección de infección por virus de la hepatitis de acuerdo a las guías clínicas. El riesgo de infección por el virus *herpes zoster* aumenta en pacientes tratados con Tofacitinib y sería mayor en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los

tratados con Tofacitinib 5 mg. administrados dos veces al día o inhibidores del TNF en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización en curso.

No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la PsA.

Para el tratamiento de la CU, se recomienda utilizar Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr / mantener la respuesta terapéutica.

Tumores malignos y trastorno linfoproliferativo

Se han observado linfomas y otros tumores sólidos malignos en pacientes tratados con Tofacitinib (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Considerar los riesgos y beneficios de **Tolvar** antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida diferente del cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratados con éxito cuando se considere continuar con **Tolvar** en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron neoplasias en los estudios clínicos de Tofacitinib.

En los siete ensayos clínicos controlados de artritis reumatoidea, se diagnosticaron 11 cánceres sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron Tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 cánceres sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se han observado linfomas y cánceres sólidos en los estudios de extensión a largo plazo en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Tofacitinib.

Durante los 2 estudios clínicos controlados con APs, hubo 3 neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 474 pacientes que recibieron Tofacitinib más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes en el grupo de placebo más DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes en el grupo de adalimumab más DMARD no biológicos (exposición de 12 meses). No se informaron linfomas. También se han observado neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con Tofacitinib.

Durante los estudios clínicos controlados de CU (estudios de inducción de 8 semanas y de mantenimiento de 52 semanas), que incluyeron 1220 pacientes, se observaron 0 casos de cáncer sólido o linfoma en pacientes tratados con Tofacitinib. En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron neoplasias malignas (incluidos cánceres sólidos y linfomas) con más frecuencia en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En ensayos controlados de rango de dosis en pacientes con trasplante renal de *novo*, todos los cuales recibieron terapia de inducción con basiliximab, corticosteroides en dosis altas y productos con ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con Tofacitinib (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se ha observado tanto en estudios clínicos como en la etapa poscomercialización otras neoplasias malignas, incluidos cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se han reportado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel en aquellos pacientes con riesgo incrementado de desarrollar cáncer de piel. En la población con CU, el tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día se asoció con un mayor riesgo de CPNM.

Trombosis

Se han producido trombosis, incluida embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial, en pacientes tratados con Tofacitinib y otros inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis

reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF en un gran estudio posterior a la comercialización en curso tuvieron un aumento observado en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte.

No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la APs.

En un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con CU, se notificaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaban Tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado.

Evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis y suspenda Tofacitinib en pacientes con síntomas de trombosis.

Evite Tofacitinib en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de trombosis. 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 el tratamiento de la CU, se recomienda utilizar Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr / mantener la respuesta terapéutica

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con Tofacitinib, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoidea estaban recibiendo terapia de base con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

No hubo diferencias apreciables en la frecuencia de perforación gastrointestinal entre los brazos de placebo y Tofacitinib en los ensayos clínicos de pacientes con CU, y muchos de ellos estaban recibiendo corticosteroides de base. Tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis o que reciben AINE). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad al fármaco en pacientes que reciben Tofacitinib. Algunos hechos fueron graves. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Tofacitinib mientras evalúa la causa o las causas potenciales de la reacción

Parámetros de laboratorio

Anomalías en el recuento de linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con **Tolvar** en pacientes que desarrollan durante el tratamiento un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante.

Neutropenia

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³).

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan durante el tratamiento un recuento de neutrófilos continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de **Tolvar** hasta que el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con **Tolvar** en pacientes que presentan durante el tratamiento un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con **Tolvar** en los pacientes que presenten durante el tratamiento niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en pacientes que emplearon un tratamiento de base con DMARD (principalmente metotrexato).

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, suspender la administración de **Tolvar** hasta que se excluya este diagnóstico.

Lípidos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No hubo cambios clínicamente relevantes en las proporciones de colesterol LDL / HDL. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad.

Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con **Tolvar**.

Abordar a los pacientes según lineamientos clínicos y guías internacionales para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evitar administrar vacunas a virus vivos concomitantemente con **Tolvar**. El intervalo entre la administración de las vacunas a virus vivos y el inicio de la terapia con Tofacitinib debe estar de acuerdo con las pautas de vacunación actuales en relación a los agentes inmunosupresores.

Se ha reportado un caso de diseminación de la cepa del virus *varicela zoster* presente en la vacuna, 16 días después de la vacunación con el virus vivo atenuado y 2 días después del inicio del tratamiento con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día. El paciente no había tenido contacto con el virus *varicela zoster*, como lo demuestra la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la ausencia de anticuerpos contra la varicela al inicio del estudio. Se discontinuó el tratamiento con Tofacitinib y el paciente se recuperó luego de realizar tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según las recomendaciones nacionales vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con **Tolvar**.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Interacciones medicamentosas

La Tabla 3 incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administran concomitantemente con Tofacitinib e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.

Tabla 3: Interacciones clínicas relevantes que afectan a Tofacitinib cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol)	
Impacto clínico	Mayor exposición a Tofacitinib
Intervención	Se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib
Inhibidores moderados del CYP3A4 administrados con inhibidores potentes CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)	
Impacto clínico	Mayor exposición a Tofacitinib
Intervención	Se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib
Inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina)	
Impacto clínico	Disminución de la exposición a Tofacitinib y puede resultar en la pérdida o reducción de la respuesta clínica
Intervención	No se recomienda la coadministración con Tofacitinib
Fármacos inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
Impacto clínico	Riesgo de inmunosupresión adicional; No se ha estudiado la coadministración con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica o CU.
Intervención	No se recomienda la coadministración con Tofacitinib

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Los datos disponibles sobre el uso de Tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la CU durante el embarazo.

Como medida de precaución, el uso de Tofacitinib está contraindicado durante el embarazo.

En estudios de reproducción animal, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y post-natal en ratas, Tofacitinib dio lugar a reducciones en el tamaño de las crías vivas, la supervivencia post-natal y el peso corporal de las crías en múltiples de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y / o embrionario / fetal asociado a enfermedades

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad se asocia con el riesgo de desarrollar resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea o colitis ulcerosa. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), recién nacidos de bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y bebés pequeños para la edad gestacional al nacer.

Datos de animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, en el que ratas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, Tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición aproximadamente 146 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 73 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una base del ABC en dosis orales de 100 mg / kg / día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de tejidos blandos de la anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente; y malformaciones o variaciones esqueléticas (arco cervical ausente; fémur doblado; peroné, húmero, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; costilla ausente; fémur deformado; costilla ramificada; costilla fusionada; esternebra fusionada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento en la pérdida posimplantación, consistente en reabsorciones tempranas y tardías, resultando en un número reducido de fetos viables. Se redujo el peso corporal fetal medio. No se observó toxicidad para el desarrollo en ratas a niveles de exposición aproximadamente 58 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 29 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 30 mg / kg / día en ratas preñadas).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en conejos en el que conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el período de organogénesis, Tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición aproximadamente 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC a dosis orales de 30 mg / kg / día en conejos) en ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso y malformaciones craneales / esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y de la cola. Además, hubo un aumento en la pérdida posimplantación asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad para el desarrollo en conejos a niveles de exposición aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo perinatal y post-natal en ratas preñadas que recibieron Tofacitinib desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de lactancia, hubo reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia post-natal y el peso corporal de las crías a niveles de exposición aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 50 mg / kg / día en ratas). No hubo ningún efecto sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, la maduración sexual o la capacidad de las ratas de la generación F1 para aparearse y producir fetos viables de la generación F2 en ratas a niveles de exposición aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (en base al ABC a dosis orales de 10 mg / kg / día en ratas).

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de Tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante o los efectos en la producción de leche. Tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con Tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos 18 horas después de la última dosis de Tofacitinib.

Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Datos en animales

Después de la administración de Tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de Tofacitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche que en el suero materno en todos los puntos temporales medidos.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

En un estudio de reproducción animal, Tofacitinib en múltiplos de ABC de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día demostró hallazgos embrio-fetales adversos. Sin embargo, existe incertidumbre sobre cómo estos hallazgos en animales se relacionan con mujeres con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad). Se desconoce si este efecto es reversible.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Tofacitinib en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con Tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla.

Uso en pacientes diabéticos

Debido a que en esta población en general hay una mayor incidencia de infecciones se debe tener precaución al administrar Tofacitinib en pacientes con diabetes *mellitus*.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia severa

Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se recomienda el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia hepática moderada tuvieron una mayor concentración de Tofacitinib en sangre que los pacientes tratados con Tofacitinib con función hepática normal. Las concentraciones sanguíneas más altas pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda un ajuste de dosis de Tofacitinib

en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN)

Insuficiencia leve

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

Serología Hepatitis B o C

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Tofacitinib en pacientes con serología positiva para el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C.

Insuficiencia renal

Insuficiencia moderada y severa

Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia renal moderada o grave tuvieron concentraciones sanguíneas de Tofacitinib mayores que los pacientes tratados con Tofacitinib con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda un ajuste de dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, incluidos, aquellos con insuficiencia grave que se someten a hemodiálisis (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia leve

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

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Artritis reumatoidea

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

La proporción de pacientes que recibieron Tofacitinib durante 3 meses y debieron suspender el tratamiento por cualquier reacción adversa fue del 4% para los pacientes que recibieron Tofacitinib y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

La frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los pacientes que recibieron durante 3 meses Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con Tofacitinib fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis e infecciones de las vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Se observaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 3 meses 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Se observaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 12 meses 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 12 meses 10 mg de Tofacitinib dos

veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, *herpes zoster* e infección de las vías urinarias.

Tuberculosis

Durante 3 meses de tratamiento con Tofacitinib, no se observó tuberculosis en los pacientes que recibieron Tofacitinib o placebo en cualquier nivel de dosis. Se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día tratados en ambos casos durante 12 meses. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg Tofacitinib dos veces al día. También se observaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Al considerarse 3 meses de tratamiento, no se observaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron Tofacitinib o placebo.

Al considerarse 12 meses de tratamiento, se evidenciaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día.

La mediana de la exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Tumores malignos

Al considerarse 3 meses de tratamiento, se observaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg ó 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Al considerarse 12 meses de tratamiento, se observaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día, la diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el periodo de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma y melanoma maligno (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pruebas de laboratorio

Linfopenia

Se evidenciaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Neutropenia

Se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³, tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg Tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

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

En los pacientes tratados a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron similares (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pruebas de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3 x LSN) en los pacientes tratados con Tofacitinib. En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad concomitante, suspensión de Tofacitinib o reducción de la dosis de Tofacitinib, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

Con Tofacitinib como monoterapia durante 3 meses, no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Con Tofacitinib asociado con drogas modificadores de la artritis reumatoidea durante 3 meses, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3 x LSN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, se observaron elevaciones de AST superiores a 3 x LSN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3 x LSN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2 x LSN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Lípidos

Se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición:

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo que recibió 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y un 19% en el grupo que recibió 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó un 10% en el grupo que recibió 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y un 12% en el grupo que recibió 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

• La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con Tofacitinib.

Las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron similares.

Creatinina sérica

Se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en la creatinina sérica con el tratamiento con Tofacitinib. La media del aumento en la creatinina sérica fue <0,1 mg/dl a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con Tofacitinib debido a un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo
Diarrea	4,0	2,9	2,3
Nasofaringitis	3,8	2,8	2,8
Infección de las vías respiratorias superiores	4,5	3,8	3,3
Dolor de cabeza	4,3	3,4	2,1
Hipertensión	1,6	2,3	1,1

A continuación, se indican otras reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.
- Infecciones e infestaciones: diverticulitis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad pulmonar intersticial (en algunos casos fatales).
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas.
- Trastornos hepato biliares: esteatosis hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, eritema, prurito.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.
- Neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

Artritis psoriásica

Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día se estudiaron en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con APs activa. Aunque se han estudiado otras dosis de Tofacitinib, la dosis recomendada de Tofacitinib es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la APs.

En dos ensayos clínicos combinados de fase 3, los pacientes fueron aleatorizados y tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día. Todos los pacientes de los ensayos clínicos debían recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (la mayoría -79%- recibió metotrexato). La población de estudio aleatorizada y tratada con Tofacitinib incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con APs activa tratados con Tofacitinib fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea.

Colitis ulcerosa

se ha estudiado en pacientes con CU activa de moderada a grave en 4 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y un ensayo abierto de extensión a largo plazo.

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de Tofacitinib y $\geq 1\%$ más que las notificadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

Ensayos de inducción:

Las reacciones adversas frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ mayores que las notificadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos de inducción fueron: dolor de cabeza, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre y pirexia.

Ensayos de mantenimiento:

Las reacciones adversas comunes notificadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y $\geq 1\%$ mayores que las notificadas en pacientes que recibieron placebo fueron: nasofaringitis, niveles de colesterol elevados, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, erupción, diarrea, infección por herpes, gastroenteritis, anemia, náusea.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron neoplasias malignas (incluidos cánceres sólidos, linfomas y CPNM) con más frecuencia en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día. Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaban Tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado.

Las reacciones adversas dependientes de las dosis, observadas en pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguientes: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y CPNM.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Tofacitinib. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al fármaco (se han observado acontecimientos como angioedema y urticaria).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para detectar signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en sujetos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de Tofacitinib disminuyeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculadas como el *clearance* del dializador / flujo sanguíneo que ingresaba al dializador, fue alta [media (SD) = 0,73 (0,15)]. Sin embargo, debido al importante *clearance* no renal de Tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce mediante hemodiálisis fue pequeña, y por lo tanto limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con Tofacitinib.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con TOL y el logo Bagó, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TOLVAR DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.596.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-58460209 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.30 09:20:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.30 09:20:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg.
Excipientes: Lactosa; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry II YS-30-18056 White (*1); Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.596.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg.
Excipientes: Lactosa; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry II YS-30-18056 White (*1); Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.596.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto. Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-58460209 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.30 09:21:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.30 09:21:38 -03:00