

Industria Argentina

ATEXA

TOFACITINIB 5 mg

Comprimidos recubiertos - Administración via oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
Tofacitinib 5 mg (como citrato de tofacitinib)
Excipientes: lactosa, carboximetilcelulosa reticulada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina. Para recubrimiento: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, maltodextrina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunosupresor selectivo, inhibidores de las Janus quinasas (JAK), código ATC: L04AF01.

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

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

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenda las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo 1 y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Efectos farmacodinámicos
En los pacientes con AR, el tratamiento hasta 6 meses con tofacitinib se asoció con reducciones dependientes de la dosis de las células NK (natural killers) CD16/56+ circulantes, produciendo reducciones máximas estimadas aproximadamente a las 8 a 10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se revierten en las 2 a 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver Posología y Modo de administración) para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos.

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica. Después del tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con tofacitinib no revirtieron completamente dentro de las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

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

Absorción y distribución. Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el área bajo la curva (ABC) mientras que la concentración plasmática máxima (C_{max}) se redujo en un 32%. En estudios clínicos publicados, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. Aproximadamente el 40% del tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α-1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación y eliminación. Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado publicado, más del 65% de la radiactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, menos del 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radiactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP).

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

El análisis FC poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%. Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con APs activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Insuficiencia renal. Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal (ver Posología y Modo de administración). En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver Posología y Modo de administración).

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

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

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

Población pediátrica. Farmacocinética en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil
El análisis farmacocinético poblacional basado en los resultados de tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día y la dosis equivalente en función del peso de tofacitinib solución oral dos veces al día mostró que tanto el aclaramiento como el volumen de distribución de tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJ. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición a tofacitinib (AUC), en función de la edad, raza, sexo, tipo de paciente o gravedad inicial de la enfermedad. Se estimó que la variabilidad entre sujetos (% coeficiente de variación) en el AUC era aproximadamente del 24%.

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

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

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo per/postrnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib en el desarrollo óseo ni en machos ni hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que ATEXA está indicado.

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

Espondilitis anquilosante
La dosis recomendada de ATEXA es de 5 mg administrados dos veces al día.

Colitis ulcerosa
Tratamiento de inducción. La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas.
En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. La terapia de inducción con ATEXA se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

Tratamiento de mantenimiento. La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es ATEXA 5 mg administrados por vía oral dos veces al día. No se recomienda ATEXA 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver las Advertencias y precauciones y Reacciones adversas). Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, MACE y neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones), se puede considerar ATEXA 10 mg por vía oral dos veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a ATEXA 5 mg dos veces al día y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF). ATEXA 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible. Se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta. En pacientes que han respondido al tratamiento con ATEXA, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Reinicio de tratamiento en CU. Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con ATEXA. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día. El período de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

AIJ de curso poliarticular y APs juvenil (niños entre 2 y 18 años)
ATEXA se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX. La dosis recomendada en pacientes a partir de los 2 años de edad se basa en la siguiente clasificación según el peso:

Tabla 1: Dosis de ATEXA para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juvenil desde los dos años de edad		
Peso corporal (kg)	Pauta de dosificación	
10 - <20	3,2 mg (3,2 ml de solución oral) dos veces al día	
20 - <40	4 mg (4 ml de solución oral) dos veces al día	
≥40	5 mg (5 ml de solución oral o 5 mg comprimidos recubiertos) dos veces al día	

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

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

Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con ATEXA se debe interrumpir hasta que la infección esté controlada.
Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 2, 3 y 4, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo con la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección Advertencias y Precauciones). No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabla 2: Recuento absoluto de linfocitos bajo Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver Advertencias y precauciones)	
Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	Mantener la dosis
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. En los pacientes que estén tomando ATEXA 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a ATEXA 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando ATEXA 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla3: Recuento absoluto de neutrófilos bajo Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y precauciones)	
Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	Mantener la dosis
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir. Para los pacientes que estén tomando ATEXA 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a ATEXA 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando ATEXA 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

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

Tabla 4: Valor de hemoglobina bajo Valores de hemoglobina bajos (ver Advertencias y precauciones)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	Mantener la dosis
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	Interrumpir la administración de ATEXA hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

Interacciones

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

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

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

Interrupción del tratamiento en la EA

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores (ver sección Advertencias y precauciones sobre el uso en pacientes de 65 años de edad y mayores).

Insuficiencia hepática		
Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática		
Categoría de insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día (ver Propiedades farmacocinéticas).
Grave	Child-Pugh C	ATEXA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal		
Tabla 6: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal		
Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodialis)	<30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodialis (ver Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

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

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

Modo de administración

ATEXA se administra por vía oral con o sin alimentos. Los pacientes que tengan dificultad para tragar pueden triturar los comprimidos de ATEXA y tomarlos con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad al tofacitinib o a algún otro componente de la fórmula de ATEXA.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección Advertencias y precauciones).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección Posología y modo de administración).
- Embarazo y lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ATEXA solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:
• de 65 años de edad y mayores;
• con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes fumadores por largo tiempo, actualmente o en el pasado);
• con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

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

dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver más detalles en las secciones Advertencias y precauciones, y Propiedades farmacodinámicas).

Combinación con otros tratamientos

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

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio postautorización publicado de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas).

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

No se recomienda ATEXA 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, MACE y neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver sección Posología).

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas (ver también la sección Advertencias y precauciones, Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio) y Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos), ATEXA solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

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

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

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

Trombosis venosa retiniana

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

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y en ocasiones mortales, debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben tofacitinib (ver sección Reacciones adversas). Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver Reacciones adversas). Los pacientes con artritis reumatoidea que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes;
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista;
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis;
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones;
- mayores de 65 años.

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada con un diabetes (ver sección Reacciones adversas). En pacientes mayores de 65 años, ATEXA se debe utilizar únicamente si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver Propiedades farmacodinámicas). El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la Posología y Modo de administración.

Tuberculosis

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

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
 - que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.
- Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar de infección latente o activa antes y durante la administración de ATEXA, según describen las guías clínicas.

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

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

conformado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección Posología / dosificación y Modo de administración.

Neutrófilos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con ATEXA en pacientes adultos con un RAN inferior a 1.000 células/mm³ y en pacientes pediátricos con un RAN inferior a 1.200 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección Posología / dosificación y Modo de administración.

Hemoglobina

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con ATEXA en pacientes adultos con un bajo nivel de hemoglobina inferior a 9 g/dl y en pacientes pediátricos con un valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección Posología /dosificación y Modo de administración.

Control de lípidos

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

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

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

Vacunas

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

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

Excipientes con efecto conocido

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección Posología). La exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la FC de tofacitinib.

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

Influencia potencial de ATEXA sobre la FC de otros medicamentos.

La administración concomitante de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la FC de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas. En los pacientes con AR, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C_{max} de MTX en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de MTX no justifica el ajuste de la dosis individualizada de MTX.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar ATEXA durante el embarazo

(ver sección Contraindicaciones).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si Tofacitinib se excreta en la leche materna. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver Datos preclínicos de seguridad).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar ATEXA durante la lactancia

(ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoidea

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección Advertencias y precauciones). En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, las infecciones graves más frecuentes notificadas con tofacitinib fueron neumonía (1,7%), herpes zóster (0,6%), infección del tracto urinario (0,4%), celulitis (0,4%), diverticulitis (0,3%) y apendicitis (0,2%). Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster dermatomal, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo o MTX fueron cefalea (3,9%), infecciones del tracto respiratorio superior (3,8%), infecciones virales del tracto respiratorio superior (3,3%), diarrea (2,9%), náuseas (2,7%) e hipertensión (2,2%).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los pacientes en tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster (0,19%) y neumonía (0,15%).

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs, EA y CU, y se presentan según clasificación de órganos y sistema y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas					
Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía, gripe, herpes zóster, infecciones del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis.	Tuberculosis, diverticulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simplex, gastroenteritis viral, infección viral.	Sepsis, ureopseis, tuberculosis diseminada, bacteriemia, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , neumonía micobacteriana, neumonía estafilocócica, bacteriana, infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex, infección micobacteriana atípica.	Tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, fascitis necrosante, eccematitis, bacteriemia estafilocócica, infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex, infección micobacteriana atípica.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de pulmón, cáncer de piel no melanoma.	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sist. linfático	Linfopenia, anemia	Leucopenia, neutropenia.			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento*, angioedema*, urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia, hiperlipidemia, deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sist. nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			

Tabla 7: Reacciones adversas					
Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea, congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática, elevación de enzimas hepáticas, transaminasas elevadas, gammaglutamiltransferasa elevada.	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, acné	Eritema, prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular, tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Pirexia, fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre, colesterol elevado en sangre, lipoproteínas de baja densidad elevadas, aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esquince de ligamentos, desgarro muscular			

* Datos de notificaciones espontáneas.

** Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP trombosis venosa retiniana.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoidea

En un estudio postautorización de seguridad publicado, a gran escala (N=4.362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, e inhibidores del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (Hazard Ratio, HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 2,93 (0,79; 10,83) y 8,26 (2,49; 27,43) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver Propiedades farmacodinámicas). En los pacientes tratados con tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría (97%) tenía factores de riesgo de TEV.

Espondilitis anquilosante

En los estudios clínicos controlados aleatorizados en fase 2 y fase 3 combinados, no hubo acontecimientos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) a quienes se les administró tofacitinib durante un máximo de 48 semanas.

Colitis ulcerosa (CU)

En el ensayo de extensión, se han observado casos de EP y TVP en pacientes que toman tofacitinib 10 mg dos veces al día y con factores de riesgo de TEV subyacentes.

Infecciones generales

Artritis reumatoidea

En los estudios clínicos controlados en fase 3 publicados, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib en monoterapia 5 mg dos veces al día (un total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (un total de 642 pacientes), fue del 16,2% (100 pacientes) y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (un total de 122 pacientes). En los estudios clínicos controlados de fase 3 publicados, con tratamiento de base con FARME, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib más FARME, a la dosis de 5 mg dos veces al día (un total de 973 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (un total de 969 pacientes) fue del 21,3% (207 pacientes) y 21,8% (211 pacientes), respectivamente, en comparación con el 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo con FARME (un total de 559 pacientes).

Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los estudios clínicos en fase 2 y fase 3 combinados publicados, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6% y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los estudios clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1%.

Colitis ulcerosa

En los estudios publicados, aleatorizados de inducción en fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1% (198 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con el 15,2% (43 pacientes) en el grupo placebo. En el estudio aleatorizado de mantenimiento en fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% (71 pacientes) en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 39,8% (78 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2% (48 pacientes) en el grupo placebo.

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la infección notificada con más frecuencia fue la nasofaringitis, que se presentó en el 18,2% de los pacientes (211 pacientes).

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la tasa global de incidencia de infecciones fue de 60,3 eventos por cada 100 pacientes-año (que implicó al 49,4% de los pacientes, un total de 572 pacientes).

Infecciones graves

Artritis reumatoidea

En los ensayos clínicos publicados, controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con FARME fue de 3,6 y 3,4 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo con FARME.

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver Advertencias y precauciones).

En un estudio posautorización de seguridad, a gran escala (N=4.362), aleatorizado, en pacientes con AR que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento dependiente de la dosis de infecciones graves con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver sección Advertencias y precauciones).

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de infecciones graves para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) y 2,44 (2,02; 2,92) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR) para infecciones graves fue de 1,17 (0,92; 1,50) y 1,48 (1,17; 1,87) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los estudios clínicos en fase 2 y fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) dando lugar a un índice de 0,43 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año.

Colitis ulcerosa

Las tasas de incidencia y los tipos de infecciones graves en los estudios clínicos de CU fueron en general similares a los notificados en estudios clínicos de AR en los grupos de tratamiento de tofacitinib en monoterapia.

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver sección Propiedades farmacodinámicas), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

En un estudio postautorización de seguridad publicado, a gran escala (N=4.362), aleatorizado, en pacientes con AR que tenían 50 años o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de infecciones graves en pacientes de 65 años de edad y mayores para tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF y tofacitinib 5 mg dos veces al día (ver sección Advertencias y precauciones). Las tasas de incidencia (IC del 95%) para infecciones graves en pacientes ≥65 años fueron 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) y 3,73 (2,81; 4,85) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente.

En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR) para infecciones graves en pacientes ≥65 años de edad fue de 1,08 (0,74; 1,58) y 1,55 (1,10; 2,19) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves en un estudio de seguridad observacional postautorización

Los datos de un estudio de seguridad observacional postautorización que evaluó tofacitinib en pacientes con AR procedentes de un registro (US Corrona) mostraron una tasa de incidencia numéricamente más alta de infecciones graves con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día que con el comprimido recubierto con película de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas brutas de incidencia (IC del 95 %) (es decir, sin ajustar por edad o sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses después del inicio del tratamiento fueron 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21) y a los 36 meses fueron 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año en los grupos de comprimidos de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y comprimidos recubiertos con película de 5 mg dos veces al día, respectivamente. El cociente de riesgo (Hazard Ratio) no ajustado fue 1,30 (IC del 95 %: 0,87; 2,50) a los 12 meses y 1,93 (IC del 95 %: 1,15; 3,24) a los 36 meses para la dosis de 11 mg de liberación prolongada una vez al día en comparación con la dosis de 5 mg recubierto con película dos veces al día. Los datos se basan en un pequeño número de pacientes con acontecimientos observados con intervalos de confianza relativamente grandes y un tiempo de seguimiento limitado.

Reactivación japonesa

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver Advertencias y precauciones).

En un estudio de seguridad postautorización a gran escala aleatorizado (N=4.362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los acontecimientos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de herpes zóster para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) y 1,18 (0,90; 1,52) pacientes con acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver Advertencias y precauciones).

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos de AR controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

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

Plaquetas

Los pacientes en los estudios clínicos controlados en fase 3 (AR, APs, EA y CU) debían tener un recuento de plaquetas ≥100.000 células/mm³ para ser elegibles para la inclusión; por tanto, no hay información disponible de pacientes con un recuento de plaquetas <100.000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

Análisis de enzimas hepáticas

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

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 de AR (0-3 meses), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de