

INTRART® TOFACITINIB 5 mg Comprimidos Recubiertos Vía Oral

Venta Bajo Receta Archivada	Industria Argentina
-----------------------------	---------------------

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:

Tofacitinib (como citrato).....	5,00 mg
Celulosa microcristalina.....	122,62 mg
Lactosa monohidrato.....	61,30 mg
Croscarmelosa sódica.....	6,00 mg
Estearato de magnesio.....	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**.....	1,94 mg
Poli(etilenglicol 8000)**.....	0,53 mg
Talco**.....	1,27 mg
Dióxido de Titanio**.....	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**.....	0,99 mg

**5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato*
***Se refiere a los componentes del Opadry II blanco*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

INTRART® es un inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea

INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Artritis Psoriásica

INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Espondilitis Anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

INTRART® 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)

INTRART® está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (oliartritis con factor reumatoide positivo [FR+] , poliarttritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil (APs) en personas con un peso mayor o igual a 40 kg, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

En los pacientes con artritis reumatoidea, el tratamiento de hasta 6 meses con tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (natural-killer) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas estimadas aproximadamente a las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se relacionó con aumentos dependientes de la dosis, en el recuento de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo, los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento.

No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos.

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea 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 artritis reumatoidea, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

FARMACOCINÉTICA

El perfil Farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 0,5 a 1 hora), la eliminación rápida (la vida media es de ~3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Las concentraciones en estado de equilibrio 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 AUC mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas. Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l.

Aproximadamente el 40% del tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α-1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Farmacocinética en pacientes

La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con artritis reumatoidea debido a la inflamación crónica. En los pacientes con artritis reumatoidea, 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 farmacocinético poblacional en los pacientes con artritis reumatoidea 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 de farmacocinética poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa estuvieron en consonancia con los de los pacientes con artritis reumatoidea.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los 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).

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento 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), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

INTRART® se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

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

Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día, y no debe excederse.

Ajuste de la dosis

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra en combinación Metotrexato.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

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

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

En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Reinició del tratamiento en Colitis Ulcerosa

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día. El 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.

AJ de curso poliarticular y APs juvenil

Tofacitinib se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX. La dosis recomendada en pacientes juveniles se basa en la siguiente clasificación según el peso:

Tabla 1: Dosis de tofacitinib para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juveni	
---	--

Peso corporal (kg)	Pauta de dosificación
≥ 40	5 mg comprimidos recubiertos dos veces al día

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con tofacitinib se debe interrumpir hasta que la infección esté controlada. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal 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 a la gravedad de las alteraciones analíticas. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 750 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para linfopenia

Recuento Absoluto de linfocitos (RAL) bajo (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Valor de laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 750	La dosis se debe mantener.
Recuento de linfocitos 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 hasta que el RAL sea superior a 750.
	En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.
	En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.
	Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba).	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe suspenderse.

No se recomienda 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 juveniles con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.200 células/mm³.

Tabla 3: Ajustes de la dosis para neutropenia
--

Recuento Absoluto de neutrófilos (RAL) bajo (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Valor de laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	La dosis se debe mantener.
Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000.
	Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.
	Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.
	Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba).	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 niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.

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

Tabla 4: Ajustes de la dosis para anemia

Valores bajos de hemoglobina (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Valor de laboratorio (g/dl)	Recomendación
Menor o igual a una disminución de 2 g/dl y mayor o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener.
Reducción superior a 2g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición).	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas

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

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

Interrupción del tratamiento en la EA (espondilitis anquilosante)

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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.
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 hemodiálisis)	<30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día.

		Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día.
		Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodíalisis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con AIJ poliarticular y APs juvenil. No se dispone de datos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones (p.ej., colitis ulcerosa). No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años de edad y mayores;
- con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);
- con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

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

Combinación con otros tratamientos

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización en combinación con medicamentos biológicos, tales como los antagonistas de 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 tacrolimo, 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 RTX frente a tofacitinib en monoterapia en los ensayos clínicos de artritis reumatoidea (AR)

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

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

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas, tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es ≥ 2 × LSN, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Trombosis venosa retiniana

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

Infecciones graves

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

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

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

- con infecciones recurrentes,

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

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados.

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

Tuberculosis

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

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,</

