

Rofek® XR

Tofacitinib 11 mg



Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **Rofek® XR** contiene: Tofacitinib 11 mg (equivalente a 17,765 mg de Tofacitinib Citrato). Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidrato, ácido fumárico, estearato de magnesio, polietilenglicol. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Immunosupresor, inhibidor de las quinasas Janus (JAK).

Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

- Artritis reumatoidea: Rofek® XR** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifestaron intolerancia al metotrexato. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato u otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD).
- Artritis psoriásica: Rofek® XR** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos portadores de artritis psoriásica activa, que no respondieron adecuadamente o presentaron intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos DMARD.
- Colitis ulcerosa: Rofek® XR** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a medicamento biológico antiTNF.

No se recomienda la administración de **Rofek® XR** en combinación con otras terapias biológicas o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

El citrato de Tofacitinib es un inhibidor de quinasas Janus (JAK), se presenta como polvo blanquecino y se lo reconoce con los siguientes nombres: (3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-piolo)-beta-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1)] o, alternativamente, 3-((3 R, 4R)-4-metil-3-[metil (7H-piolo)[2,3-d] pirimidina-4-Il) amino] piperidina-1-Il)-3-oxopropanenitrilo. 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1=1).

La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es 2,9 mg/ml y tiene un peso molecular de 504,5 Daltons.

El Tofacitinib es un inhibidor de las JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales provenientes de interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre membrana celular e influyen en procesos de hemopoiesis y función celular immune. Las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) que modulan actividad intracelular y expresión genética. El Tofacitinib modula vías de señalización en el punto de las JAK y previene la activación de STAT. *In vitro* el Tofacitinib inhibió la actividad de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones JAK2/ JAK2, con IC₅₀ de 406, 56 y 1377 nM respectivamente. Se desconoce aún la relevancia de combinaciones específicas de JAK sobre la actividad terapéutica del compuesto.

Farmacodinamia

La administración de Tofacitinib se asoció con reducción dosis dependiente de linfocitos CD16/56+ citolíticos circulantes, las disminuciones máximas se producen después de 8 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. Esta disminución generalmente se resuelve luego de 2 a 6 semanas de suspendida la administración. La administración de Tofacitinib se asoció con aumentos dosis dependientes de linfocitos B. Las variaciones en los recuentos de linfocitos T circulantes (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

Los niveles séricos totales de IgM, IgG e IgA después de la administración de Tofacitinib durante 6 meses en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que con placebo; sin embargo, los cambios fueron reducidos y no dosis dependientes. Luego del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea, se observó rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) en suero, la misma se mantuvo durante toda la administración. La disminución de PCR no cambia completamente luego de dos semanas posteriores a la suspensión de la administración; esto indicaría mayor duración farmacodinámica de actividad que la de vida media farmacocinética.

Se observaron cambios semejantes en linfocitos T, células B y PCR en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas séricas totales no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

Farmacocinética

Luego de administración oral de Tofacitinib XR, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 4 horas, la vida media de eliminación es de alrededor de 6-8 horas. Las concentraciones de estado estacionario se alcanzaron en 48 horas, con acumulación despreciable después de administración una vez al día. Tofacitinib XR 11 mg administrado una vez al día equivale a Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Absorción: la biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib es del 74%. La coadministración de Tofacitinib XR y una comida con alto contenido graso no produjo cambio alguno en el ABC (área bajo la curva); mientras que la C_{max} (concentración plasmática máxima) aumentó un 27% con 11 mg al día y 19% con 22 mg al día y t_{max} se extendió aproximadamente 1 hora en ambas.

Distribución: luego de administración iv, el volumen de distribución fue de 87 litros. El Tofacitinib se une alrededor del 40% a proteínas, principalmente a albúmina; parece no unirse al α1-glicoproteína ácida. El fármaco se distribuye igualmente entre plasma y eritrocitos. **Metabolismo y excreción:** la depuración de Tofacitinib corresponde en un 70% al metabolismo hepático y un 30% a excreción renal del compuesto madre. El metabolismo del Tofacitinib se realiza principalmente por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C19. En un estudio en humanos con Tofacitinib radiomarcado, más del 65% de la radioactividad correspondió a Tofacitinib sin metabolizar, el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radioactividad total. La actividad del Tofacitinib se atribuye al principio activo inalterado.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes: el análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación en el ABC de Tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34%.

Farmacocinética en poblaciones específicas: la evaluación de covariables, como parte del análisis farmacocinético poblacional (PK) no evidenció cambio clínicoamente relevante en la exposición a Tofacitinib, luego de considerar diferencias en función renal (depuración de creatinina) entre pacientes basante en peso, edad, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre peso corporal y Vd (volumen de distribución), resultando en mayor C_{max} y menor C_{min} (concentración plasmática mínima) en pacientes de menor peso. Esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodilísis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de Tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodilísis.

Efectos de la alimentación en la absorción oral:

La presencia de alimentos en estómago no modifica significativamente la absorción de Tofacitinib.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática: los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del ABC 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones importantes de administración:

El tratamiento con **Rofek® XR** debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento y diagnóstico de las afecciones para las cuales Tofacitinib está indicado.

- No inicie la administración de **Rofek® XR** en pacientes con recuento absoluto de linfocitos <500/mm³, recuento absoluto de neutrófilos <1.000/mm³ o con niveles de Hb <9 g/dl.
- Podría requerirse la interrupción de la administración ante linfopenia, neutropenia y anemia (ver manejo en Tabla 1 y 3, y sección Precauciones)

- Interrumpa la administración de **Rofek® XR** si el paciente desarrolla una infección seria hasta que ésta se resuelva (Ver sección Advertencias).

Forma de administración:

- Rofek® XR** es de administración oral,
- el comprimido de **Rofek® XR** debe ingerirse entero, sin masticar, partir o aplastar,
- Rofek® XR** puede tomarse con o sin alimentos,
- cambio de **Rofek®** a **Rofek® XR** los pacientes en tratamiento con Rofek® (5 mg de Tofacitinib) 2 veces al día, pueden cambiar a **Rofek® XR** (11 mg de Tofacitinib) 1 vez al día, al día siguiente de la última dosis diaria de Tofacitinib 5 mg.

Dosis en artritis reumatoidea:

- en pacientes con artritis reumatoidea la dosis sugerida de **Rofek® XR** es de **1 comprimido al día** (11 mg al día de liberación prolongada).

Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos (no biológicos) modificadores de la enfermedad (DMAR).

Dosis en artritis psoriásica:

- en pacientes con artritis psoriásica la dosis sugerida de **Rofek® XR** es de **1 comprimido al día** (11 mg al día de Tofacitinib de liberación prolongada), en combinación con fármacos antirreumáticos (no biológicos) modificadores de la enfermedad (DMAR). La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiada en pacientes con artritis psoriásica.

Poblaciones especiales:

- pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia del Tofacitinib no han sido evaluadas en población pediátrica,
- pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-49 ml/min) a severa (depuración de creatinina < 30 ml/min), la posología de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg/día,

- pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada la posología de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg/día. Tofacitinb no fue evaluado en insuficiencia hepática severa.

Ajustes de dosis:

- pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol) o inhibidores moderados de CYP3A4 junto a inhibidores potentes de CYP2C19 (fluconazol), se les sugiere que reciban sólo 5 mg de Tofacitinib al día, tener en cuenta de pasar a la formulación correspondiente. Este comprimido de **Rofek® XR** no es adecuado para dichos pacientes,
- pacientes con compromiso renal moderado o severo o pacientes con insuficiencia hepática moderada se les sugiere que reciban sólo 5 mg de Tofacitinib al día, tener en cuenta de pasar a la formulación correspondiente. Este comprimido de **Rofek® XR** no es adecuado para dichos pacientes,

- en caso de linfopenia, recuento linfocitario igual o menor a 500/mm³, suspender **Rofek® XR**,
- en caso de recuento absoluto de neutrófilos entre 500 y 1.000/mm³ se sugiere suspender la dosis hasta que el recuento sea mayor a 1.000/mm³, cuando se alcance ese valor, reiniciar con 1 comprimido de **Rofek® XR** (Tofacitinib 11 mg) 1 vez al día. Si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm³, suspender **Rofek® XR**,

- en caso de anemia no se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl. Si la hemoglobina se reduce >2g/dl o es inferior a 8g/dl se debe interrumpir el tratamiento con **Rofek® XR** hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

En la Tabla 1 se indica la posología recomendada de **Rofek® XR** en pacientes adultos con artritis reumatoidea^a o artritis psoriásica^a, y recomendaciones en poblaciones específicas.

Tabla 1: posología de Rofek® en artritis reumatoidea y artritis psoriásica activa, y ajustes en situaciones específicas.

Pacientes adultos con artritis reumatoidea ^a o artritis psoriásica ^a	Rofek® XR (11 mg de Tofacitinib) 1 comprimido 1 vez al día
Situaciones que requieren ajustes, interrupciones o suspensiones de tratamiento	
Tratamiento concomitante con: - inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), - inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor potente del CYP2C19 (ej. fluconazol).	Debe reducirse la dosis. Cambiar de Rofek® XR a Rofek® 1 vez al día (Tofacitinib 5 mg/día).
Insuficiencia renal moderada a severa ^a o insuficiencia hepática moderada ^{a**} .	Cambiar de Rofek® XR a Rofek® 1 vez al día (Tofacitinib 5 mg/día).
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm ³ .	Suspender la administración de Rofek®/Rofek® XR.
Pacientes con neutrófilos totales 500/1.000 mm ³ .	Interrumpir la administración hasta que el recuento supere 1.000/mm ³ , cuando puede reanudarse administrando Rofek® XR 1 vez al día.
Pacientes con neutrófilos <500/mm ³ .	Suspender administración.
Pacientes con Hb <8 g/dl o disminución > 2 g/dl.	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb.

¹: *Rofek® XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato o DMARDs no biológicas.*

²: *Rofek® XR se administra en combinación con DMARDs no biológicas, no está establecida su utilidad en monoterapia en artritis psoriásica.*

^a: *en pacientes sometidos a hemodilísis, Rofek® XR debe administrarse luego de la sesión de dilísis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico no se recomienda una dosis suplementaria post procedimiento.*

^{a**}: *no se recomienda la administración de Rofek® XR en insuficiencia hepática severa.*

Dosis en colitis ulcerosa:

Inducción: la dosis recomendada es de 10 mg de Tofacitinib administrados 2 veces al día por vía oral, durante 8 semanas. Utilice Rofek® (Tofacitinib) 5 mg para lograr dicha dosis de inducción.

Luego se sugiere evaluar al paciente y según la respuesta terapéutica pasar a terapia de mantenimiento.

Mantenimiento: la dosis recomendada es de 1 comprimido de Rofek® XR, 1 vez al día, por vía oral.

Use 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 habitual

Tabla 2: esquema de tratamiento sugerido en colitis ulcerosa.



No se recomienda Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible. Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV se puede considerar Tofacitinib 10 mg 2 veces al día si el paciente experimenta una disminución en la respuesta a Tofacitinib 11 mg una vez al día durante el mantenimiento y no responde a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (inhibidores del TNF). Rofek® a dosis de 10 mg, 2 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.

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, fluconazol) (ver Interacciones medicamentosas) de la siguiente manera:

- si el paciente estaba tomando 1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), una vez por día, la dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día.

- si el paciente estaba tomando 1 comprimido de 5 mg de Rofek®, dos veces al día, la dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día.

- si el paciente estaba tomando, 2 comprimidos de Rofek® (5 mg), dos veces por día, la dosis debe reducirse a 1 comprimido de Rofek® (5 mg), dos veces al día.

La misma reducción es sugerida en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, o insuficiencia hepática moderada.

Según la gravedad de las alteraciones de laboratorio se sugiere suspender el tratamiento en caso de dos análisis consecutivos con recuento absoluto de linfocitos < 500/mm³ o Neutrófilos <500/mm³. Interrumpir el tratamiento en caso de Hb <8g/dl o de reducción >2g/dl. En caso recuento de neutrófilos entre 500 y 1.000, se debe reducir la dosis o interrumpir hasta que el recuento sea mayor a 1.000 cel/mm³.

Tabla 3: posología sugerida de Rofek® XR en colitis ulcerosa y ajustes en situaciones específicas.

Pacientes adultos con CU	Inducción: 2 comprimidos de Rofek® (5 mg), 2 veces al día (dosis diaria 20 mg al día)	Mantenimiento: 1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), 1 vez al día
Situación clínica	Ajuste de dosis según tratamiento previo	
Coadministración con: - inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), - inhibidor moderado del CYP3A4(ej. fluconazol) con un inhibidor potente del CYP2C19.	1 comprimido de Rofek® (5 mg), 2 veces al día.	1 comprimido de Rofek® (5 mg) una vez al día.
Insuficiencia renal leve (Cl Cr 50-80ml/min).	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-49ml/min).	1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), 1 vez al día.	1 comprimido de Rofek® (5 mg) una vez al día.
Insuficiencia renal grave* (Cl Cr 50-80ml/min).	1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), 1 vez al día.	1 comprimido de Rofek® (5 mg) una vez al día.
Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).	1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), 1 vez al día.	1 comprimido de Rofek® (5 mg) una vez al día.
Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).	No debe utilizarse Tofacitinib	
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm ³ , confirmado por testeos repetidos.	Suspender el tratamiento.	
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm ³ (en caso de 2 valores secuenciales < a 1.000, la conducta difiere según tratamiento previo).	Reducir la toma a 1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), una vez al día. Cuando recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1.000/mm ³ , aumentar a dosis de inducción habitual según sea apropiado.	Interrumpir la dosis. Cuando RAN sea mayor a 1.000 reanudar con 1 comprimido de Rofek® XR (11 mg), 1 vez al día.
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm ³ (en caso de 2 valores secuenciales en 7 días).	Suspender el tratamiento.	
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dl o disminución > 2 g/dl (confirmado en pruebas repetidas).	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb.	

^a: *en pacientes sometidos a hemodilísis, Rofek® XR debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico no se recomienda una dosis suplementaria post procedimiento.*

CONTRAINDICACIONES

Rofek® XR está contraindicado en pacientes con:

- antecedentes de hipersensibilidad al Tofacitinib o a cualquier otro componente del producto,
- tuberculosis activa,
- infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas,
- insuficiencia hepática grave,
- embarazo,
- lactancia.

ADVERTENCIAS

Infecciones severas

Los pacientes tratados con Tofacitinib (Rofek®/Rofek® XR) poseen un alto riesgo de presentar infecciones que pueden requerir hospitalización o producir la muerte. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides. Si se presenta una infección seria, suspender **Rofek® XR** hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Antes de utilizar Tofacitinib y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de iniciar **Rofek® XR**.

- Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.

- Infecciones bacterianas, virales (incluyendo herpes zoster) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

Tumores malignos

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha observado trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes.

Mortalidad

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se observaron eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV en un estudio clínico con Tofacitinib en comparación con los anti TNF. Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Infecciones

Infecciones severas y a veces fatales debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus y otros patógenos oportunistas se reportaron en pacientes bajo tratamiento con Tofacitinib. Las infecciones más comunes fueron neumonía, herpes, celulitis, infección urinaria, apendicitis y diverticulitis. Dentro de infecciones oportunistas, la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, pneumocistosis, herpes zoster multimodermático, infecciones a citomegalovirus, infecciones a virus BK y listeriosis se reportaron en pacientes tratados con Tofacitinib. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada, generalmente quienes recibían inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticoides.

En pacientes con CU el tratamiento con 10 mg de Tofacitinib, 2 veces al día (dosis diaria 20 mg) estuvo asociada con un riesgo mayor de infecciones serias comparado con 5 mg, 2 veces al día. Adicionalmente, infecciones oportunistas por herpes zoster (incluyendo meningoencefalitis, oftalmológico y cutáneo diseminado) fueron vistas en pacientes tratados con 10 mg de Tofacitinib 2 veces al día.

Otras infecciones severas como coccidioidomicosis podrían presentarse.

Evite el uso de **Rofek® XR** en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo las localizadas.

La relación riesgo/beneficio del tratamiento debería considerarse antes de iniciar Rofek® en pacientes que presenten:

- infecciones crónicas o recurrentes,
- exposición a tuberculosis,
- historia de infecciones serias u oportunistas,
- que hayan viajado o residido en áreas endémicas para tuberculosis o micosis,
- condiciones subyacentes que los predispongan a infecciones,
- pacientes mayores de 65 años.

Todos los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados ante el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y luego del tratamiento. Éste debería interrumpirse si el paciente desarrollara infección seria, oportunista o sepsis. Todo paciente que desarrolle un nuevo cuadro infeccioso durante el tratamiento con Rofek®/Rofek® XR debería seguir rápidamente rutina diagnóstica apropiada para inmunocomprometidos; el tratamiento oportuno debería iniciarse y el paciente debería ser controlado adecuadamente.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica o aquellos que desarrollen enfermedad pulmonar intersticial, ya que son más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos fatales) en pacientes tratados con Tofacitinib en ensayos clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de las JAK en estos acontecimientos. Tener especial precaución en pacientes asiáticos con AR quienes tienen mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial per se.

Debido a que, en general, el riesgo de incidencia de infección en poblaciones de edad avanzada y diabéticos es mayor tener precaución al tratar a estos pacientes. En mayores de 65 años, Tofacitinib únicamente debiera considerarse si no hay tratamiento alternativo adecuado disponible.

El riesgo de infección puede ser mayor en pacientes linfopénicos. Se recomienda interrupción del tratamiento y monitoreo (Ver Posología y Forma de Administración).

Tuberculosis

Los pacientes deberían ser evaluados y testeados para tuberculosis latente o activa y deberían seguirse las guías adecuadas antes de la administración de Rofek®/Rofek® XR. La terapia anti-tuberculosis debería considerarse antes de administrar Rofek®/Rofek® XR en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa, en quienes no pueda confirmarse un curso adecuado de tratamiento o en quienes, con test negativo para tuberculosis latente, por con factores de riesgo para tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional experto en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión respecto a iniciar tratamiento anti-tuberculosis en un paciente individual.

Los pacientes con tuberculosis latente deberían recibir tratamiento anti-tuberculosis standard antes de administrar Rofek®/ Rofek® XR.

Reactivación viral

Casos de reactivación de virus herpes, incluyendo herpes zoster, se observaron en ensayos clínicos con Tofacitinib. Estudios postmarketing reportaron casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Tofacitinib. Se desconoce el impacto del Tofacitinib en hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultado positivo para hepatitis B o C no se incluyen en ensayos clínicos. Debe evaluarse la presencia de hepatitis viral antes de iniciar terapia con Tofacitinib. El riesgo de reactivación de herpes zoster parece ser mayor en pacientes tratados con Tofacitinib, con tendencia a incrementarse en pacientes con ascendencia japonesa o coreana.

Mortalidad

En un estudio de seguridad llevado a cabo a partir de la comercialización de Tofacitinib se observó que los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados

