



El tofacitinib pertenece a la familia de los JAK inhibidores. En las células humanas, el tofacitinib inhibe selectivamente las señales de transducción de los receptores JAK3 y/o JAK1, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450.

USO CLÍNICO

- **Artritis idiopática juvenil (AIJ):** el tofacitinib se ha utilizado con casos de AIJ sistémica, poliarticular y psoriásica con resultados prometedores. Se ha publicado un ensayo clínico en fase 1 en pacientes con AIJ poliarticular en el que el fármaco fue bien tolerado y no mostró ningún efecto adverso grave. Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo en AIJ poliarticular y AIJ sistémica. No autorizado su uso en niños 0-18 años (**E: off-label**).
- **Uveítis:** se ha utilizado con éxito en adultos que presentaban uveítis asociada a AIJ que no habían respondido al tratamiento habitual (incluidos tratamientos tópicos, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y biológicos). Existen casos publicados de uveítis asociada a AIJ tratados con tofacitinib con buenos resultados. No autorizado su uso en niños 0-18 años (**E: off-label**).
- **Enfermedades autoinflamatorias mediadas por interferón (interferonopatías):** el tofacitinib se ha visto efectivo en pacientes pediátricos con interferonopatías (como CANDLE o SAVI), siendo bien tolerado y mostrando seguridad en su utilización. No autorizado su uso en niños 0-18 años (**E: off-label**).
- **Dermatomiositis juvenil:** tofacitinib se ha utilizado con éxito en casos de dermatomiositis juvenil con anticuerpos anti MDA5 (**E: off-label**).
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** tofacitinib se ha utilizado en EII en niños, solo o combinado con otros tratamientos, con resultados variables. Hay un ensayo clínico de tofacitinib en colitis ulcerosa (**E: off-label**).
- **Alopecia areata:** el tofacitinib se ha utilizado tanto en forma tópica (tofacitinib al 2%) como por vía oral en pacientes pediátricos con alopecia *areata* refractaria a otros tratamientos, con resultados satisfactorios (**E: off-label**).
- **Dermatitis atópica:** está desarrollándose un estudio para evaluar eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes de 2-18 años con dermatitis atópica moderada-severa. No autorizado aún su uso en niños 0-18 años (**E: off-label**).
- **Psoriasis:** el tofacitinib se ha utilizado con éxito en 47 pacientes pediátricos con psoriasis cutánea moderada o severa (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos:

- Artritis reumatoide: 5 mg por vía oral, dos veces al día/una vez al día.
- Artritis psoriásica: 5 mg por vía oral, dos veces al día.

- Colitis ulcerosa: 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento.

Existen disponibles dos formas farmacéuticas:

- Comprimidos de 5 mg (para peso mayor o igual a 40 kg).
- Comprimidos de 10 mg.
- Solución oral 1 mg/ml (medicamento extranjero).

La dosis utilizada en Pediatría en el ensayo clínico de AIJ:

- 5-7 kg (2 mg o 2 ml).
- 7-10 kg (2,5 mg o 2 ml).
- 10-15 kg (3 mg o 3 ml).
- 15-25 kg (3,5 mg o 3,5 ml).
- 25-40 kg (4 mg o 4 ml).
- 40 kg (5 mg o 5 ml).

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un filtrado glomerular >30 ml/min. En pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min se reducirá a la mitad de dosis.

Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática:

- Insuficiencia hepática leve: no es necesario ajustar la dosis.
- Insuficiencia hepática moderada: se reducirá a la mitad de dosis.
- Insuficiencia hepática grave: el tofacitinib está contraindicado.

Ajuste de dosis según cifra de linfocitos, neutrófilos y hemoglobina:

Puede ser necesaria la modificación de dosis en los siguientes casos:

- Linfocitos: recuento absoluto de linfocitos (RAL):
 - No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de linfocitos inferiores a $750/\text{mm}^3$.
 - RAL mayor o igual a 750 linfocitos/ mm^3 : mantener o reanudar.
 - RAL entre 500 y 750 linfocitos/ mm^3 : no comenzar el tratamiento. Si ya está en tratamiento y se confirma en dos valores secuenciales, se debe reducir dosis a la mitad hasta que el recuento de linfocitos sea superior a $750/\text{mm}^3$.
 - RAL inferior a 500 linfocitos/ mm^3 : si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.
- Neutrófilos: recuento absoluto de neutrófilos (RAN):
 - No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de neutrófilos inferiores a $1000/\text{mm}^3$.

- RAN superior a 1000/mm³: mantener o reanudar.
- RAN entre 500 y 1000/mm³: no comenzar el tratamiento. En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir a la mitad o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000.
- RAN inferior a 500/mm³: si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.
- Hemoglobina:
 - No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.
 - Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl: la dosis se debe mantener
 - Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición): El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Administración:

Vía oral, con o sin alimentos. Los comprimidos se pueden triturar.

CONTRAINDICACIONES

Generales:

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

El uso de tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, está contraindicado en pacientes que presenten:

- Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva.
- Insuficiencia cardíaca.
- Tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
- Trastorno hereditario de coagulación.
- Neoplasia maligna.
- Pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor.

PRECAUCIONES**Combinación con otros tratamientos:**

El 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 metrotexato (MTX) frente a tofacitinib en monoterapia en los ensayos clínicos de AR.

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.

Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con tofacitinib en los pacientes con sospecha clínica de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

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.

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

Se debe 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.

Tuberculosis:

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes: que hayan estado expuestos a la tuberculosis, que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de tofacitinib.

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

Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos

y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral:

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses o coreanos, pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm³, pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos, y pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo:

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

Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas. Se desconoce cuál es el efecto de tofacitinib en el desarrollo del linfoma. Se desconoce el efecto de tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

Cáncer de piel no melanoma (CPNM):

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos.

Perforaciones gastrointestinales:

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. El tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis y pacientes que reciben corticoesteroides o medicamentos

antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados inmediatamente para lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Riesgo cardiovascular:

Los pacientes con AR y APs tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Enzimas hepáticas:

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad:

Se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con tofacitinib.

Parámetros analíticos:

Se debe controlar el hemograma al inicio del tratamiento, a las 4 - 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

- **Linfocitos:** El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³.
- **Neutrófilos:** El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³.
- **Hemoglobina:** El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl.
- **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 tofacitinib. Los pacientes deben tratarse según las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Vacunas:

Antes de iniciar el tratamiento con tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.

La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con 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 tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.

Excipientes con efecto conocido:

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

EFFECTOS SECUNDARIOS

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, gripe, infecciones de tracto urinario inferior, aumento de enzimas musculares en sangre, dolor de estómago, vómitos, diarrea, náuseas, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, hipertensión arterial, tos, erupción cutánea.
- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la creatinina en sangre, aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, diverticulitis, infecciones virales, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).
- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes): sepsis, tuberculosis diseminada, fascitis necrosante, bacteriemia, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía bacteriana,

encefalitis, infección micobacteriana atípica, infección por citomegalovirus, artritis bacteriana.

- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 pacientes): tuberculosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, infección por *Mycobacterium avium complex*.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La exposición a tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina).

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

No se recomienda la combinación con FAMEs biológicos u otros inhibidores de la JAK, dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa 6cP (E464), dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, macrogol 3350 y triacetina (E1518).

Incompatibilidades: no procede.

Periodo de validez: 3 años.

Conservación: conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace Presentaciones correspondiente a cada ficha.

La solución oral está disponible como medicamento extranjero.

BIBLIOGRAFÍA

- Xeljanz 5 mg comprimidos recubiertos con película. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171178003/FT_1171178003.pdf
- Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, *et al.* Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinibin children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Dec 28;15(1):86.
- Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jun;78(6):1207-1209.e1.

- Craiglow BG, Ly L, King BA. Tofacitinib for the treatment of Alopecia areata and its variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):29-32.
- Liu LY, King BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018 Jan;19(1):S18-S20.
- Rodero MP, Frémond ML, Rice GI, *et al.* JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):e75-5.
- Seo J, Kang JA, Suh DI, *et al.* Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1396-1399.e12.
- Huang Z, Lee PY, Yao X, *et al.* Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics.* 2019 May;143(5):e20182845.
- Tang X, Xu H, Zhou C, *et al.* STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy in Three Children with New Clinical Aspect and Unsatisfactory Therapeutic Responses to Tofacitinib. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):114-122.
- AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in Pediatric Psoriasis: An Open-Label Trial to Study Its Safety and Efficacy in Children. *Dermatology.* 2020;236(3):191-198.
- Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, *et al.* Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain.* 2019 Nov 1;142(11):e59.
- Dolinger MT, Rolfes P, Phan BL, *et al.* Letter: tofacitinib use for biologic-refractory paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Oct;50(8):966-967.

Fecha de actualización: julio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).