

Bioequivalencia entre tofacitinib Tolvar y tofacitinib Xeljanz: un estudio en voluntarios sanos

Bioequivalence between tofacitinib Tolvar and tofacitinib Xeljanz: A healthy volunteers trial

Camilo Lis¹, Sabrina Tedesco¹, Gabriela Nicotera¹, Pablo Quiroga¹, Alejandro Schamun¹

1.Laboratorios Bagó S. A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 30/04/2026 - Aceptado: 30/05/2026 | DOI: 10.67569/rar.v37i2.1042

Autora de correspondencia:

Sabrina Tedesco

sg_tedesco@hotmail.com

Resumen

Introducción: la artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica que impacta significativamente en la calidad de vida. El tofacitinib es un inhibidor selectivo de la janus kinasa (JAK) y tiene aprobación regulatoria para diferentes indicaciones terapéuticas. **Objetivo:** evaluar la bioequivalencia entre el tofacitinib Tolvar® 5 mg, producto en estudio, y el tofacitinib Xeljanz® 5 mg, producto de referencia. **Métodos:** se realizó un estudio abierto, aleatorizado, de dos períodos y dos secuencias cruzadas en 27 voluntarios sanos, con un período de depuración de la droga de 8 días. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos primarios (C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}) mediante LC-MS/MS y el análisis estadístico se basó en ANOVA sobre datos log-transformados, aplicando el método de Schuirmann. **Resultados:** el IC₉₀ % para C_{max}, AUC_{0-t} y AUC_{0-∞} se encontró dentro del rango de aceptación (80–125 %). No se registraron eventos adversos. **Conclusión:** se demostró que tofacitinib Tolvar® 5 mg es bioequivalente al producto de referencia, presentado un perfil de seguridad comparable.

Palabras clave: bioequivalencia, tofacitinib, farmacocinética, diseño cruzado, voluntarios sanos

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that significantly impacts quality of life. Tofacitinib, is a selective janus kinase (JAK) inhibitor, approved for multiple therapeutic indications. **Objective:** To evaluate the bioequivalence between tofacitinib Tolvar® 5 mg, product under study, and tofacitinib Xeljanz® 5 mg, reference product. **Methods:** An open-label, randomized, two-period, two-sequence crossover study was conducted in 27 healthy volunteers, with an 8-day washout period. Primary pharmacokinetic parameters (C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}) were determined using LC-MS/MS, and statistical analysis was based on ANOVA on log-transformed data, applying Schuirmann's two one-sided tests. **Results:** The 90% CI for C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} was within the acceptance range (80–125%). No adverse events were observed. **Conclusions:** Tofacitinib Tolvar® 5 mg, was shown to be bioequivalent to tofacitinib Xeljanz® 5mg, and has a comparable safety profile.

Keywords: bioequivalence, tofacitinib, pharmacokinetics, crossover design, healthy volunteers

INTRODUCCIÓN

Tofacitinib es un inhibidor oral selectivo de las quinasas janus (JAK), principalmente JAK1 y JAK3, implicadas en la señalización intracelular de citocinas inflamatorias y autoinmunes. Ha sido aprobado por agencias regulatorias internacionales como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de enfermedades crónicas como la artritis reumatoidea (AR), la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa, entre otras.¹⁻² En Argentina, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) ha publicado guías sobre el uso clínico de tofacitinib en AR,³ y estudios locales han evidenciado una alta adherencia al tratamiento en la práctica diaria.⁴

El medicamento de referencia (tofacitinib 5 mg comprimidos de liberación inmediata), desarrollado por Pfizer, ha demostrado eficacia clínica sostenida en estudios pivotaes controlados, con un perfil farmacocinético bien caracterizado, rápida absorción oral y vida media corta, lo que permite su administración en dosis múltiples diarias.⁵⁻⁷ En este contexto, la disponibilidad de formulaciones genéricas que aseguren bioequivalencias con el producto innovador representan una estrategia clave para ampliar el acceso a tratamientos eficaces, particularmente en sistemas de salud con limitaciones presupuestarias o cobertura selectiva.

Tolvar es una formulación genérica de tofacitinib desarrollada por Laboratorios Bagó S. A., cuyo objetivo terapéutico es brindar una alternativa segura, eficaz y accesible al producto innovador. Para lograr su aprobación y autorización de comercialización como medicamento intercambiable, se requiere demostrar que presenta un perfil farmacocinético comparable al del producto de referencia, en términos de velocidad y extensión de absorción. Según las directrices regulatorias de la EMA,⁸ la FDA⁹ y la ANMAT,¹⁰ la bioequivalencia entre dos formulaciones orales de liberación inmediata debe demostrarse mediante un estudio clínico fase I, en voluntarios sanos, bajo condiciones controladas de ayuno, y aplicando un diseño cruzado que minimice la variabilidad intraindividual.

El principal criterio para establecer bioequivalencia es que los intervalos de confianza del 90 % para los parámetros farmacocinéticos primarios —concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva hasta el último tiempo medido (AUC_{0-t}) y área bajo la curva extrapolada al infinito (AUC_{0-∞})— estén contenidos dentro del margen aceptado de 80 a 125 % tras la transformación logarítmica de los datos.¹¹⁻¹² Este estándar asegura que las diferencias entre formulaciones no sean clínicamente relevantes y respalda su intercambiabilidad.

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de comparar los perfiles farmacocinéticos de Tolvar y Xeljanz tras la administración de una dosis única de 5 mg en condiciones de ayuno, conforme a las Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6 R2)¹³ y las recomendaciones éticas y metodológicas establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).¹⁴ La evidencia generada podrá evaluar la posibilidad de sustituir el producto innovador por la formulación genérica sin comprometer la eficacia ni la seguridad del tratamiento.

MÉTODOS

Sujetos y diseño del estudio

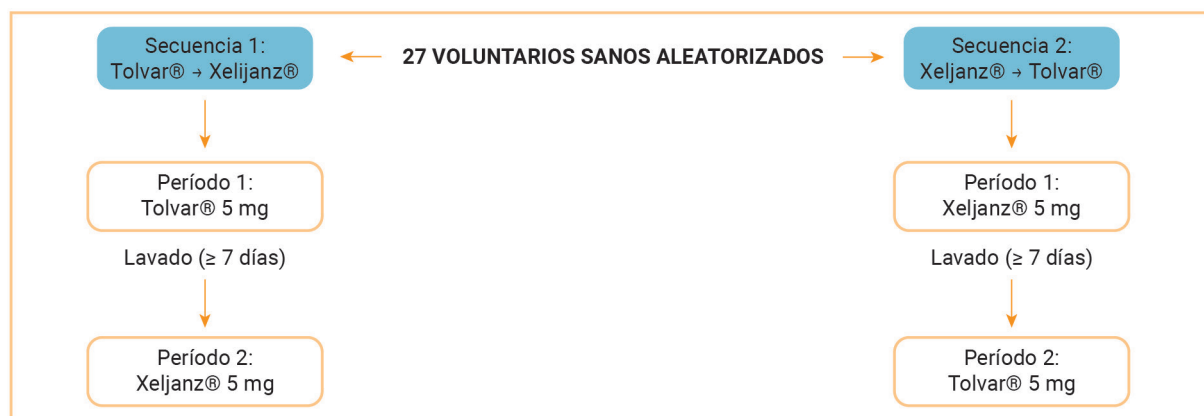
Se incluyeron hombres adultos sanos, de 18 a 55 años, con IMC entre 19 y 27 kg/m². La elegibilidad se determinó mediante historia clínica, examen físico, signos vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones y análisis de laboratorio (hemograma, función hepática y renal, serologías y detección de drogas en orina). Todos los participantes fueron entrevistados y firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las regulaciones éticas y regulatorias vigentes.

Se excluyeron sujetos con antecedentes de enfermedades clínicas relevantes —cardiovasculares, hepáticas, renales, gastrointestinales, hematológicas, neurológicas o psiquiátricas— que pudieran interferir con la farmacocinética, seguridad o evaluación clínica del fármaco en estudio, así como aquellos con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento o incapacidad para abstenerse de alcohol, tabaco o medicación concomitante durante el período del estudio. También se descartaron quienes presentaban alteraciones en la evaluación basal, ya sea clínica o de laboratorio.

El estudio se diseñó como un ensayo clínico fase I, abierto, aleatorizado, de dosis única, con diseño cruzado de dos secuencias y dos períodos. La *Figura 1* presenta el esquema del estudio. Se empleó un diseño cruzado 2×2 con un período de lavado de al menos ocho días, suficiente para asegurar la eliminación completa del fármaco considerando su vida media aproximada de 3 horas. Los voluntarios fueron asignados al azar a una de dos secuencias: Tolvar seguido de Xeljanz, o Xeljanz seguido de Tolvar. La aleatorización se realizó mediante un esquema predefinido, balanceado y ciego a la secuencia, lo que minimizó posibles sesgos de período o tratamiento.

Los participantes ingresaron al centro clínico al menos 12 horas antes de cada administración, permaneciendo en ayuno para garantizar la estabilidad clínica y obtener las evaluaciones basales.

Figura 1. Esquema del diseño del estudio. Ensayo clínico fase I, abierto, aleatorizado, cruzado 2x2, de dosis única, con 27 voluntarios sanos y un período de lavado de 8 días



El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional de Domínguez Lab (CEIID) y autorizado por la ANMAT. Todos los procedimientos se realizaron conforme a las normas de Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6 R2), la Declaración de Helsinki y las recomendaciones del ICMJE. Antes de su inclusión, todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado detallado, donde se explicaron objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios. La confidencialidad de los datos personales fue preservada durante todo el ensayo.¹⁵⁻¹⁶

Intervención

Cada voluntario recibió una dosis única oral de tofacitinib-Tolvar 5 mg o tofacitinib-Xeljanz 5 mg bajo condiciones de ayuno. La administración se realizó en un centro clínico especializado, alrededor de las 8:00 a. m., tras 12 horas de internación previa para garantizar las condiciones establecidas y un adecuado monitoreo.

La asignación siguió el esquema aleatorizado del diseño cruzado. Los comprimidos se administraron con 240 ml de agua, bajo estricta supervisión médica. Luego, los participantes permanecieron al menos 26 horas en observación, con control de signos vitales, parámetros clínicos y registro de eventos adversos.

Se mantuvo el ayuno durante 4 horas posteriores y se restringió la ingesta de agua desde 1 hora antes hasta 2 horas después de la dosificación. Esta estandarización buscó reducir la variabilidad en la absorción y asegurar la calidad de los datos farmacocinéticos.

Muestreo farmacocinético y análisis bioanalítico

El muestreo se realizó en condiciones de ayuno, siguiendo el esquema cruzado de dos períodos con un intervalo de lavado de ocho días. En cada período se extrajeron 18 muestras de sangre, de 4 mL cada una, desde la predosis hasta 14 horas postadministración. Los tiempos fueron a los 10; 20; 30, y 40 minutos,

y a la/s 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10, y 14 horas. En total, cada sujeto aportó aproximadamente 162 mL de sangre.

El plasma fue separado por centrifugación y conservado a -20°C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas se determinaron mediante un método LC-MS/MS validado de acuerdo con las guías de la EMA y la FDA. La validación incluyó calibración, exactitud, precisión intra e interdía, linealidad, límites de cuantificación/detección y estudios de estabilidad.

Parámetros farmacocinéticos (PK)

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos principales: C_{max} , T_{max} (tiempo para C_{max}), AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, constante de eliminación (K_e) y vida media ($T_{1/2}$), a partir de las concentraciones plasmáticas, mediante un modelo no compartimental (Phoenix WinNonlin v8.3). De acuerdo con ANMAT 3185/99 y guías internacionales, C_{max} y AUC_{0-t} fueron considerados parámetros primarios para bioequivalencia, mientras que $AUC_{0-\infty}$ fue secundario. T_{max} , $T_{1/2}$ y K_e se reportaron de manera descriptiva.

Análisis estadístico

Las variables farmacocinéticas se describieron mediante estadística descriptiva utilizando media aritmética, mediana, desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV%), rango intercuartilo y valores mínimos y máximos, según correspondiera.

Los valores de C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ fueron transformados logarítmicamente y analizados con un modelo ANOVA de efectos mixtos, que incluyó tratamiento, período, secuencia y sujeto anidado en la secuencia. Se calcularon las razones geométricas de prueba/referencia y sus intervalos de confianza del 90 % (IC90 %).

Según ANMAT, EMA y FDA la bioequivalencia se confirma cuando el IC90 % de C_{max} y AUC_{0-t} se en-

cuentra en el rango de 80–125 %. La evaluación de $AUC_{0-\infty}$ aportó evidencia complementaria sobre la consistencia de la exposición sistémica. Además, se estimaron coeficientes de variación intra e interindividual para caracterizar la variabilidad y robustez del diseño.

RESULTADOS

Un total de 27 sujetos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de secuencia. Se realizaron los análisis de características demográficas y de seguridad en los 27 sujetos que recibieron al menos una dosis del fármaco en investigación. La media del índice de masa corporal (IMC) fue de $23,0 \pm 1,9$ kg/m². No se observaron diferencias significativas en la media de edad, altura, peso e IMC entre los grupos de secuencia (ver *Tabla 1*).

Los 27 voluntarios completaron ambos períodos del estudio y fueron incluidos en el análisis farmacocinético. Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de referencia y de prueba se muestran en la *Tabla 2*. Los perfiles de concentración plasmática media-tiempo de tofacitinib para las dos formulaciones fueron superponibles (ver *Figura 2*). La exposición sistémica a tofacitinib tras una dosis única de 5 mg fue bioequivalente entre las formulaciones de prueba y de referencia.

Durante el desarrollo del estudio, ambas formulaciones de tofacitinib fueron bien toleradas por los voluntarios sanos. No se registraron eventos adversos clínicamente relevantes ni se detectaron anomalías significativas en los parámetros de laboratorio, electrocardiogramas o signos vitales evaluados durante las visitas programadas. La ausencia de efectos adversos, tanto inmediatos como durante el seguimiento posterior a la administración, se mantuvo de forma consistente a lo largo de ambos períodos del diseño cruzado.

Los análisis clínicos de seguridad realizados tras la última extracción (14 horas postdosis), corres-

Tabla 1. Características demográficas y basales de los voluntarios

Variable	Total (n = 27)
Sexo masculino, n (%)	27 (100)
Edad (años), media (DE)	26 ± 8
Peso (kg), media (DE)	69,1 ± 7,7
Altura (m), media (DE)	1,73 ± 0,05
IMC (kg/m ²), media (DE)	23,0 ± 1,9

n: número; DE: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal.

pondientes a la Visita III, no evidenciaron alteraciones relevantes respecto a los valores basales. Como complemento, la *Figura 3* muestra las mismas curvas en escala logarítmica, lo que facilita la visualización de la fase de eliminación.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que Tolvar y Xeljanz son bioequivalentes tras la administración única de 5 mg en condiciones de ayuno. Las razones geométricas de C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ se ubicaron dentro del rango de aceptación de 80–125 % establecido por la EMA, la FDA y la ANMAT, confirmando la comparabilidad entre ambas formulaciones. El perfil farmacocinético de tofacitinib favorece una absorción rápida con baja variabilidad intraindividual,⁵ característica que incluso se ha aprovechado en estrategias de potenciación farmacocinética para optimizar la dosificación en enfermedades inflamatorias crónicas.⁶

El diseño cruzado 2x2 con un período de lavado de ocho días y la aleatorización de secuencias permitió un control adecuado de la variabilidad intra-sujeto y proporcionó estimaciones no sesgadas de los efectos de tratamiento. Este enfoque está alineado con las guías internacionales de bioequivalencia (ICH, EMA) ejecutándose con plena adherencia, sin abandonos ni desviaciones del protocolo.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de tofacitinib

Parámetro	Tolvar	Xeljanz	Razón Tolvar/Xeljanz	IC90 %
C_{max} (ng/mL), media (DE)	43,12 ± 11,21	42,17 ± 10,66	103,4	94,7–112,9
AUC_{0-t} (ng·h/mL), media (DE)	114,87 ± 24,50	115,30 ± 24,79	100,3	95,5–105,3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL), media (DE)	120,92 ± 24,36	121,95 ± 25,41	99,9	95,2–104,9
T_{max} (h), media (DE)	0,76 ± 0,33	0,85 ± 0,35	-	-
$T_{1/2}$ (h), media (DE)	2,63 ± 0,52	2,75 ± 0,54	-	-
K_e (h ⁻¹), media (DE)	0,2724 ± 0,0483	0,2611 ± 0,0468	-	-

DE: desviación estándar; C_{max} : concentración plasmática máxima; AUC: área bajo la curva; T_{max} : tiempo para C_{max} ; $T_{1/2}$: vida media de eliminación; K_e : constante de eliminación; IC90 %: intervalo de confianza del 90 %.

Figura 2. Concentración plasmática media ($\pm$ desvío estándar) de tofacitinib tras la administración de dosis única de 5 mg de Tolvar o Xeljanz. Escala lineal

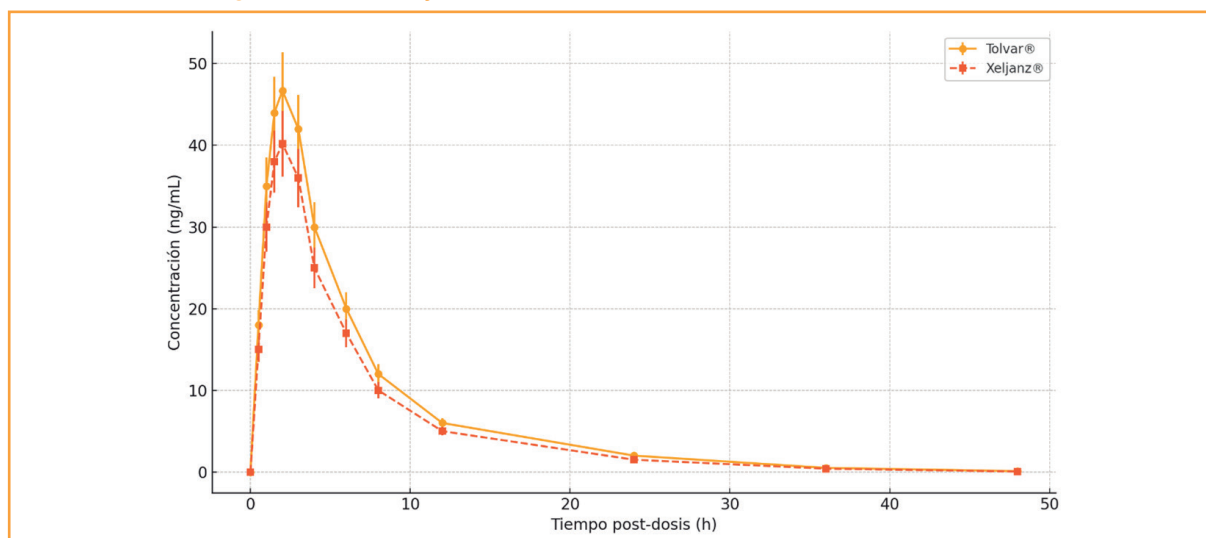
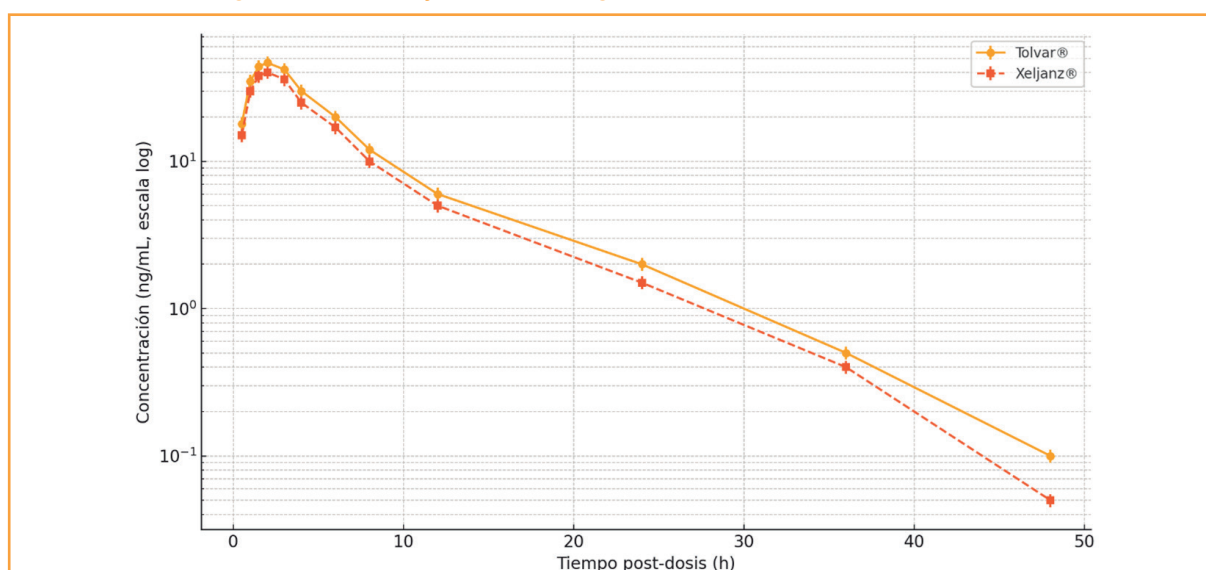


Figura 3. Concentración plasmática media ($\pm$ desvío estándar) de tofacitinib tras la administración de dosis única de 5 mg de Tolvar o Xeljanz. Escala logarítmica



Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos refuerzan que una formulación genérica de un inhibidor selectivo de JAK puede lograr la misma exposición sistémica que el innovador, tal como reportaron Shin et al. en el año 2020 y Lamba et al. en 2016 en otras poblaciones.^{2,5} En este sentido, el presente trabajo aporta evidencia local que confirma la equivalencia en biodisponibilidad y seguridad de Tolvar respecto a Xeljanz.

Los datos de seguridad mostraron que ambas formulaciones fueron bien toleradas, sin eventos adversos graves ni alteraciones clínicas relevantes, confirmando el perfil de seguridad conocido de tofacitinib. Estos resultados respaldan la intercambia-

bilidad terapéutica entre Tolvar y el producto innovador, sin necesidad de ajuste de dosis ni monitoreo adicional, siempre que se respeten las condiciones aprobadas. Este concepto, avalado por criterios regulatorios, brinda a médicos y pacientes la confianza necesaria para la sustitución basada en evidencia de bioequivalencia.¹⁷⁻¹⁸

Cabe aclarar que la inclusión exclusiva de participantes masculinos constituye una práctica frecuente en estudios fase I de bioequivalencia, con el objetivo de reducir la variabilidad farmacocinética y evitar potencial exposición fetal. Una limitación del diseño es que se realizó en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno, lo cual difiere del contexto

clínico habitual donde existen comorbilidades, polimedicación o administración con alimentos. No obstante, estudios previos demostraron que la ingesta con alimentos no modifica de manera clínicamente relevante la biodisponibilidad de tofacitinib en formulaciones inmediatas.^{1,5} Esto respalda la validez externa de los resultados y confirma que el diseño se ajusta al estándar metodológico exigido por las agencias regulatorias.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio indican que tofacitinib Tolvar 5 mg es bioequivalente a tofacitinib Xeljanz 5 mg en cuanto a la velocidad y extensión de absorción, cuando se administra en condiciones de ayuno en voluntarios sanos. Ambos productos presentan perfiles de seguridad similares. Con lo expuesto, Tolvar puede considerarse una alternativa terapéutica apropiada a la formulación de referencia.

Registro del estudio: RENIS IS 004591.

Agradecimientos: *agradecemos al equipo técnico y científico de Domínguez Lab por su profesionalismo en la conducción del ensayo clínico y el análisis bioanalítico.*

Financiamiento: *este estudio fue patrocinado por Laboratorios Bagó S. A., sin que haya intervenido en la recolección, análisis ni interpretación de los datos.*

Conflictos de interés: *Camilo Lis, Sabrina Tedesco, Gabriela Nicotera, Pablo Quiroga y Alejandro Schamun son empleados de Laboratorios Bagó S. A.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li X, Liu L, Deng Y, Li Y, Zhang P, Wang P, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two immediate-release tofacitinib tablet formulations in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(6):622-9. doi: 10.1002/cpdd.864
- Shin W, Yang A-Y, Yun H, Cho D-Y, Park KH, Shin H, et al. Bioequivalence of the pharmacokinetics between tofacitinib aspartate and tofacitinib citrate in healthy subjects. *Transl Clin Pharmacol.* 2020;28(3):160-6. doi: 10.12793/tcp.2020.28.e13
- Sociedad Argentina de Reumatología. Tofacitinib: guía de uso clínico [Internet]. Buenos Aires: SAR; 2014 [citado 25 sep 2025]. Disponible en: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_tofacitinib_2014.pdf
- Barbich T, Cerda OL, Schneeberger EE, Citera G. Adherencia al tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica diaria. *Rev Argent Reumatol.* 2020;31(1):12-9. doi: 10.1016/j.reuma.2020.11.003
- Lamba M, Wang R, Fletcher T, Alvey C, Kushner J, Stock TC. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):573-80. doi: 10.1002/jcph.734.
- van der Togt CJT, Verhoef LM, van den Bemt BJF, den Broeder N, Heine RT, den Broeder AA. Pharmacokinetic boosting to enable a once-daily reduced dose of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis (the PRACTICAL study). *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022 Dec12;14:1759720X221142277. doi: 10.1177/1759720X221142277
- Dowty ME, Lin L, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940
- European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA/CHMP/EWP/1401/98 Rev. 1). London: EMA; 2010 [citado el 24 de mayo de 2026]. Disponible en: europa.eu
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. Silver Spring (MD): FDA; 2013. Disponible en: fda.gov
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 3185/99. Normas para estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia. Boletín Oficial de la República Argentina. 1999; Año CVII(29186).
- European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2). London: EMA. Disponible en: europa.eu
- U.S. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Silver Spring (MD): FDA; 2018. Disponible en: fda.gov
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Geneva: ICH; 2016.
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2019.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 6677/10. Reglamento para la realización de estudios clínicos con medicamentos en Argentina. Boletín Oficial. 2010.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Guía de Buenas Prácticas Clínicas para estudios de medicamentos. Dirección de Evaluación de Medicamentos. Buenos Aires: ANMAT; 2007.
- Belizán JM, Villar J, Althabe F. Situación de los estudios de bioequivalencia en América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2000;7(3):165-70.
- Chiale H. La experiencia argentina en la implementación de normativas para medicamentos equivalentes. *Rev Argent Salud Pública.* 2012;3(12):12-5.