



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-3826-APN-ANMAT#MS

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
Jueves 19 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000293-17-6

---

**VISTO** el Expediente N° 1-0047-2000-000293-17-6 del Registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA** y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma **TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA** de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el **INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)** emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la **DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS** ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TERFANIB y nombre/s genérico/s TOFACITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**ARTÍCULO 2°.-** Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 21/03/2018 07:17:39, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF / 0 - 21/03/2018 07:17:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/03/2018 15:23:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/03/2018 15:23:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/03/2018 15:23:26.

**ARTÍCULO 3°.-** En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

**ARTÍCULO 4°.-** Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

**ARTÍCULO 5°.-** Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 15/03/2018 15:23:26 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/03/2018 15:23:26 aprobado.

**ARTÍCULO 6°.-** En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

**ARTÍCULO 7°.-** La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

**ARTÍCULO 8°.-** Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000293-17-6**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.04.19 11:56:58 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**

**Administrador**

**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT  
3071611764  
Date: 2018.04.19 11:57:07 -0500



## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **TERFANIB® TOFACITINIB 5 mg Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina**

**Lea esta guía de TERFANIB® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consúltelo a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Infórmelo a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

#### **1. ¿Qué es TERFANIB® y para qué se utiliza?**

**TERFANIB®** contiene el principio activo Tofacitinib. Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

**TERFANIB®** se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la Artritis Reumatoidea no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. **TERFANIB®** también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

Se ha demostrado que **TERFANIB®** reduce el dolor y la hinchazón de las articulaciones y mejora la capacidad de realizar las actividades diarias cuando se administra solo o junto con metotrexato.

#### **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TERFANIB®?**

##### **No tome TERFANIB®**

- Si es alérgico o a Tofacitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo.
- Si está en período de lactancia
- Si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- Si tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)

##### **Advertencias y precauciones**

Consúltelo a su médico antes de empezar a tomar **TERFANIB®**:

- Si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor abdominal, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- Si presenta alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)



- Si presenta algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si presenta infecciones que vuelven a aparecer. Infórmelo a su médico inmediatamente si no se siente bien.
- **TERFANIB®** puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección
- Si presenta o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con **TERFANIB®** y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- Si presenta alguna enfermedad del pulmón crónica
- Si tiene problemas en el hígado
- Si tiene antecedentes de hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando **TERFANIB®**. Su médico puede realizarle análisis de sangre analizar la funcionalidad del hígado antes de comenzar el tratamiento con **TERFANIB®** y mientras esté tomando **TERFANIB®**
- Si alguna vez ha presentado algún tipo de cáncer. **TERFANIB®** puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con **TERFANIB®**. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **TERFANIB®**, su médico determinará si debe interrumpir el tratamiento con **TERFANIB®**
- Si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel, su médico puede recomendarle examinar periódicamente su piel mientras esté tomando **TERFANIB®**
- Si ha presentado una inflamación del intestino grueso (diverticulitis) o úlceras en el estómago los intestinos
- Si tiene problemas renales
- Si tiene intención de vacunarse, infórmelo a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma **TERFANIB®**. Antes de comenzar a tomar **TERFANIB®**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas
- Si tiene intención de someterse a una operación o intervención quirúrgica. Su médico decidirá si se le puede administrar **TERFANIB®** si tiene intención de someterse a una operación o intervención quirúrgica
- Si presenta problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto.

#### **Pruebas adicionales de control**

Su médico le debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar **TERFANIB®**, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).

No debe tomar **TERFANIB®** si su recuento de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos) o su recuento de glóbulos rojos es demasiado bajo. Si es necesario, su médico puede suspender su tratamiento con **TERFANIB®** para reducir el riesgo de infección (recuento de glóbulos blancos) o anemia (recuento de glóbulos rojos).

Su médico también puede realizar otras pruebas, por ejemplo, para controlar los niveles de colesterol en la sangre o vigilar el estado de su hígado. Su médico debe evaluar sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con **TERFANIB®**. Su médico le debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Infórmele a su médico tan pronto como note cualquier signo o síntoma de infección.

#### **Pacientes asiáticos**

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Infórmele a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.



También puede tener un mayor riesgo de presentar determinados problemas pulmonares. Infórmele a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de **TERFANIB®** en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y los beneficios de **TERFANIB®** en niños aún no se han establecido.

#### **Otros medicamentos y TERFANIB®**

Infórmele a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

**TERFANIB®** puede tomarse junto a metotrexato o solo en algunos casos. En general los efectos adversos son menores si **TERFANIB®** se toma solo.

Algunos medicamentos no deben tomarse con **TERFANIB®**. Si se toman con **TERFANIB®**, podrían alterar el nivel de **TERFANIB®** en su cuerpo, y la dosis de **TERFANIB®** podría requerir un ajuste.

Infórmele a su médico si está tomando medicamentos (tomados por vía oral) que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como claritromicina y rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol y voriconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de **TERFANIB®** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, tacrolimus y ciclosporina. El uso de **TERFANIB®** con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

#### **Embarazo y lactancia**

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **TERFANIB®** y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consúltelo a su médico antes de tomar este medicamento. No se debe usar **TERFANIB®** durante el embarazo. Infórmele a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras toma **TERFANIB®**.

Si está tomando **TERFANIB®** y en período de lactancia, deje de amamantar hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con **TERFANIB®**.

#### **Conducción y uso de máquinas**

**TERFANIB®** no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **TERFANIB® contiene lactosa**

Los comprimidos de **TERFANIB®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que presenta una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo con él antes de tomar **TERFANIB®**.

### **3. ¿Cómo tomar TERFANIB®?**

Este medicamento se lo ha facilitado y supervisado un médico especialista que sabe cómo tratar su problema de artritis. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día. **TERFANIB®** es para uso por vía oral. Puede tomar **TERFANIB®** con o sin alimentos. Intente tomar los comprimidos a la misma hora todos los días (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).



Su médico puede reducir la dosis si tiene problemas de hígado o riñón, o si le recetan determinados medicamentos. Su médico también puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o glóbulos rojos.

**Si toma más TERFANIB® de los que debe**

Si toma más comprimidos de los que debe, infórmelo **inmediatamente** a su médico.

**Si olvidó tomar TERFANIB®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual y continúe como antes.

**Si interrumpe el tratamiento con TERFANIB®**

No deje de tomar **TERFANIB®** sin consultarlo con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TERFANIB®?**

Al igual que todos los medicamentos, **TERFANIB®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan. Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

**Posibles efectos adversos graves**

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

**Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, infórmele a su médico inmediatamente.**

**Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen:**

- Fiebre y escalofríos
- Tos
- Ampollas en la piel
- Dolor abdominal
- Dolor de cabeza persistente

**Los signos de reacciones alérgicas (raras) incluyen:**

- Opresión en el pecho
- Sibilancias
- Mareo grave o sensación de vértigo
- Hinchazón de los labios, lengua o garganta
- Picazón o erupción

**Los signos de problemas abdominales (poco frecuentes: úlceras o perforaciones en el estómago o intestino) incluyen:**

- Fiebre
- Dolor abdominal
- Sangre en heces
- Cambios no justificados en los hábitos intestinales

Las úlceras en el estómago o intestino ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que también están en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).



**Otros efectos adversos que se han observado con TERFANIB® se enumeran a continuación:**

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):** infecciones en fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis).

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):** infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas hepáticas o de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en hígado o músculos) o aumento del colesterol, aumento de peso, dolor abdominal (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, esguince de las articulaciones, dolor en los músculos y articulaciones, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), sueño insuficiente, falta de aliento o dificultad para respirar, tos, erupción cutánea.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):** infección de la sangre (sepsis), tuberculosis, infección renal, infección de la piel, infección de las articulaciones, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), deshidratación, desgarro muscular, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, sensaciones anormales, congestión sinusal, enrojecimiento de la piel, picazón, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

**Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):** tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, huesos y otros órganos, y otras infecciones inusuales.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consúltelo a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Sobredosificación con TERFANIB®**

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de reacciones adversas. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Los datos farmacocinéticos de una dosis única menor o igual a 100 mg en voluntarios sanos, indican que es previsible que más del 95% de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **6. Conservación de TERFANIB®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

No utilice éste medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

medicamento.

**7. Información adicional de TERFANIB®**

**Composición de TERFANIB®**

- El principio activo es Tofacitinib. Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Tofacitinib (como citrato).
- Los demás componentes de **TERFANIB® 5 mg** son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry white II (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco).

**8. Presentación de TERFANIB®**

**TERFANIB® / TOFACITINIB 5 mg:** Envase conteniendo 28, 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infova@tuteur.com.ar](mailto:infova@tuteur.com.ar) llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



**Firma Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

**TERFANIB®**  
**TOFACITINIB 5 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB® 5 mg** contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry white II (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de JAK quinasa.  
Código ATC: L04AA29

**INDICACIONES**

**TERFANIB®** en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. **TERFANIB®** puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En estudios enzimáticos, Tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, Tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinastas 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 (por sus siglas en inglés *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 (la duración media del tratamiento con Tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK 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



## **TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con Tofacitinib en pacientes con 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.

### **Estudios con vacunas**

En un ensayo clínico controlado con pacientes con Artritis Reumatoidea que comenzaron con Tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo, el número de pacientes que respondieron a la vacuna frente a la gripe fue similar en ambos grupos: Tofacitinib (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacáridica, el número de pacientes que respondieron a la vacuna fueron los siguientes: 32% con Tofacitinib y metotrexato; 62% con Tofacitinib en monoterapia; 62% con metotrexato en monoterapia y 77% con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos; sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio independiente con la vacuna de la gripe y la vacuna antineumocócica polisacáridica en pacientes que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día a largo plazo.

Se realizó un estudio controlado en pacientes con Artritis Reumatoidea con tratamiento previo con metotrexato, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con Tofacitinib como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con Tofacitinib se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral.

Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna.

### **Mantenimiento de la respuesta clínica**

El mantenimiento de la respuesta se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en estudios de duración de hasta dos años. Los cambios en las medias del HAQ-DI y del DAS28- 4(VSG) se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento con Tofacitinib hasta el final de los estudios.

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con Tofacitinib durante un período de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completo.

### **FARMACOCINÉTICA**

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

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%.

#### **Absorción**

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 estudios clínicos, Tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

#### **Distribución**

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  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

#### **Metabolismo**

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, o OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

#### **Eliminación**

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original.

#### **Farmacocinética poblacional**

##### **Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), moderada (clearance de creatinina 30-49 ml/min), y grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. En los pacientes 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 pacientes 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 pacientes con una función renal normal. En los estudios clínicos, Tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de clearance de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

##### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. En los estudios clínicos, Tofacitinib no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.



### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la Artritis Reumatoidea.

La dosis recomendada es de 5 mg administrados por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre en combinación con metotrexato.

#### **Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento**

Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con **TERFANIB®** 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. Las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento, se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas acorde a las **Tablas 1, 2 y 3**.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo (RAL)**

Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis debe mantenerse
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. Cuando el RAL sea superior a 750, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo (RAN)**

Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAN superior A 1000	La dosis debe mantenerse
RAN entre 500 y 1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1000. Cuando el RAN sea superior a 1000, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

**Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo**

Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2,0 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción superior a 2,0 g/dl y 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 de **TERFANIB®** debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo (CYP) P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis de **TERFANIB®** debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando de forma concomitante uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

### **Posología en poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min). La dosis de **TERFANIB®** debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben continuar con una dosis reducida de 5 mg una vez al día, incluso después de la hemodiálisis.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). **TERFANIB®** no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

#### **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Los pacientes de edad avanzada que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de **TERFANIB®** 5 mg y tomarlos con agua.

#### **Población pediátrica**

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de **TERFANIB®** en niños de 2 años a menores de 18 años. No se dispone de datos. El uso de **TERFANIB®** en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil no es relevante.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que componen **TERFANIB®**.

Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.

Insuficiencia hepática grave.

Embarazo y lactancia.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Infecciones graves**

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con Artritis Reumatoidea que toman Tofacitinib.

Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia.

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.

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,
- 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 según las guías pertinentes.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. 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 estudios clínicos con Tofacitinib. En pacientes tratados con Tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses y coreanos tratados, así como en aquellos pacientes con Artritis Reumatoidea prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos. Los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> pueden tener un aumento en el riesgo herpes zóster.

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 estudios clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib.

#### **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 el grado de inmunocompetencia 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 Artritis Reumatoidea prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Sólo se debe administrar la vacuna frente a herpes zóster viva 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.



**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 han observado linfomas en pacientes tratados con Tofacitinib. Los pacientes con Artritis Reumatoidea, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de Tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

Se han observado otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Se desconoce el efecto de Tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.

**Cáncer de piel no melanoma**

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con Tofacitinib. 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 (algunas con resultado de muerte) en pacientes tratados con Tofacitinib en estudios clínicos y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con Artritis Reumatoidea tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

**Perforaciones gastrointestinales**

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. 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 corticosteroides y/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 Artritis Reumatoidea tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares, y los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la asistencia habitual.

**Excipientes**

Los comprimidos de Tofacitinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**PRECAUCIONES**

**Interacciones farmacológicas**

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización, en pacientes con Artritis Reumatoidea en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.



Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de Tofacitinib y MTX versus Tofacitinib en monoterapia.

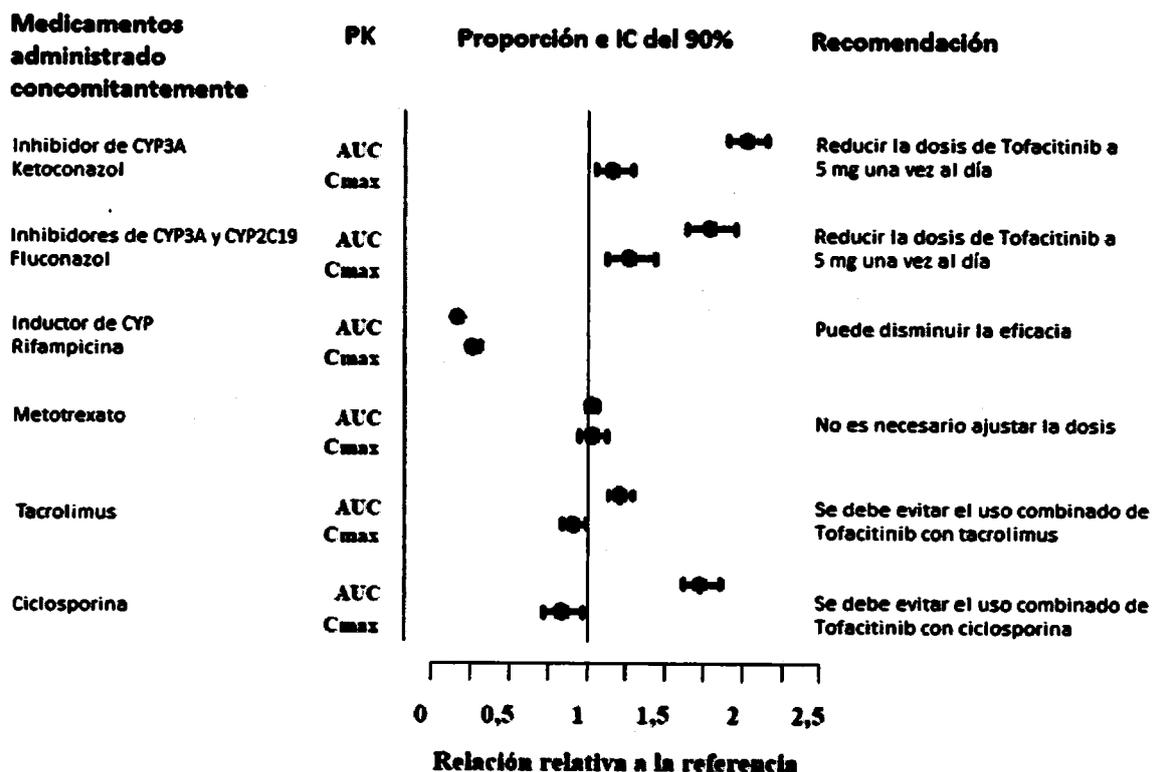
**Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de Tofacitinib**

Debido a que Tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a Tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a Tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de Tofacitinib.

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

**Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética (PK) de Tofacitinib**



Nota: El grupo de referencia es la administración de Tofacitinib en monoterapia.



### **Influencia potencial de Tofacitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos**

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib ni inhibe ni induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones superiores a 160 y 268 veces la  $C_{max}$  total y libre en estado de equilibrio, respectivamente, correspondiente a una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con Artritis Reumatoidea. Estos resultados *in vitro* se confirmaron en un estudio de interacción farmacológica en humanos que no mostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 muy sensible, cuando se administró de forma concomitante con Tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7) humanas que metabolizan medicamentos a concentraciones superiores a 535 y 893 veces la  $C_{max}$  total y libre en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con Artritis Reumatoidea.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de Tofacitinib para inhibir transportadores como los multirresistencia a fármacos (MDR1), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1/1B3), los transportadores aniónicos orgánicos (OAT1/3), catiónicos orgánicos (OCT2) y los de proteínas asociadas a la resistencia de fármacos (MRP2) a concentraciones terapéuticas, también es bajo.

La administración concomitante de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

En los pacientes con Artritis Reumatoidea, la administración concomitante de Tofacitinib con 15-25 mg de metotrexato una vez por semana disminuyó el AUC y la  $C_{max}$  de metotrexato en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de metotrexato no justifica el ajuste de la dosis individualizada de metotrexato.

La administración concomitante de Tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con el transportador de cationes orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

### **Parámetros analíticos**

#### **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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

#### **Neutrófilos**

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces.

#### **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. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces.

#### **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 al cabo de 6 semanas. 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. El aumento del colesterol total y colesterol LDL relacionado con Tofacitinib puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.



**Posología en poblaciones especiales**

**Pacientes con problemas hepáticos**

**Hepatitis viral**

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 estudios clínicos. El análisis de la hepatitis viral debe realizarse según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib.

**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 metotrexato. 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.

**Pacientes de edad avanzada**

La población de pacientes de edad avanzada tiene, en general, un mayor riesgo de acontecimientos adversos, y de mayor gravedad; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

**Embarazo, Lactancia y Fertilidad**

**Embarazo**

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de Tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que Tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo perinatal y posnatal.

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante el embarazo.

**Fertilidad**

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

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho.

**Lactancia**

Se desconoce si Tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes. Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas**

La influencia de Tofacitinib sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Datos preclínicos de seguridad**

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

Tofacitinib no es mutagénico o genotóxico según los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* de mutaciones génicas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinogénico de Tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de



hasta 38 veces el nivel de exposición clínica. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 veces la exposición clínica. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 veces el nivel de exposición clínica.

Se ha demostrado que Tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad en las ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), el parto y el desarrollo peri/posnatal. Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad del espermatozoide o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

### REACCIONES ADVERSAS

Los datos de seguridad incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego, con una duración que oscila entre 6 y 24 meses (estudios I-VI). Un total de 6.194 pacientes (estudios clínicos Fase 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) fueron tratados con alguna dosis de Tofacitinib, durante una media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, de acuerdo a la exposición continuada a Tofacitinib durante períodos de hasta 8 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían Artritis Reumatoidea de moderada a grave. La población de estudio de Tofacitinib tenía una media de edad de 52,1 años y el 83,2% eran mujeres.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con Tofacitinib fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con Tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los estudios clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

En la **Tabla 4** se detallan las reacciones adversas notificadas durante los 3 primeros meses en los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

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

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 4. Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis	Sepsis Tuberculosis Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Urosepsis



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

		Bronquitis Faringitis	Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Artritis bacteriana Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección por citomegalovirus
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Anemia	Linfopenia Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipemia Hiperlipidemia	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Parestesia	
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema Prurito	



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Artralgia	Inflamación articular Tendinitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema periférico Fatiga		
Exploraciones complementarias		Elevación de enzimas hepáticas Colesterol elevado en sangre Aumento de peso Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gammaglutamiltrans-ferasa elevada Creatinina elevada en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esguince de ligamentos Desgarro muscular	

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**Infecciones generales**

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

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

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

**Infecciones graves**

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100



pacientes/año. En el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de metotrexato.

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

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año en los grupos de Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis.

Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

#### **Infecciones graves en pacientes de edad avanzada**

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI, un total de 608 pacientes con Artritis Reumatoidea tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con Tofacitinib de 65 años de edad y mayores, fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes/año frente a 2,4 por cada 100 pacientes/año, respectivamente). Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

#### **Reactivación viral**

En los estudios clínicos con Tofacitinib, los pacientes japoneses y coreanos tuvieron un mayor riesgo de herpes zóster que el observado en otras poblaciones, tal y como ocurrió con pacientes con Artritis Reumatoidea prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos. Los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster.

#### **Pruebas analíticas**

##### **Linfocitos**

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm<sup>3</sup> se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

##### **Neutrófilos**

En los estudios clínicos controlados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

##### **Análisis de enzimas hepáticas**

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



## **TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

En la parte controlada del estudio en monoterapia Fase 3 (0-3 meses), (estudio I), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase 3 (0-24 meses) (estudio VI), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con metotrexato y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron metotrexato y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios Fase 3 con tratamiento previo con FARMES (0-3 meses), (estudio II-V), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En los estudios de extensión a largo plazo, en monoterapia, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,1% y 1,4% de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% en ambos grupos tratados con Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los estudios de extensión a largo plazo, con tratamiento previo con FARMES, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,8% y 1,6% de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en <1,0% en ambos grupos tratados con Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

### **Lípidos**

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez un mes después del comienzo del tratamiento con Tofacitinib en los estudios clínicos doble ciego y controlados de Artritis Reumatoidea. Se observaron aumentos en dicho momento y se mantuvieron estables después.

A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos controlados de Artritis Reumatoidea:

- Los valores medios de colesterol LDL aumentaron en un 15% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 16% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y un 19% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron en un 17% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumentaron en un 19% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tras la retirada del tratamiento con Tofacitinib, los niveles lipídicos volvieron a los valores iniciales.

Los valores medios del cociente colesterol LDL/colesterol HDL y el cociente apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 no cambiaron sustancialmente en los pacientes tratados con Tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, el aumento del colesterol LDL y la ApoB se redujo a niveles previos al tratamiento en respuesta a una terapia con estatinas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el aumento de los parámetros lipídicos fue compatible con el observado en los estudios clínicos controlados.

### **EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD**

La eficacia y seguridad de Tofacitinib se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con Artritis Reumatoidea activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés).



### **Respuesta clínica**

#### **Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR**

En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en estudio clínico VI).

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide, edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (ya desde la semana 2 en los estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas; evaluación global del médico y del paciente; resultados del índice de incapacidad; evaluación del dolor y PCR, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metotrexato u otros FARME.

#### **Respuesta según el DAS28-4(VSG)**

Los pacientes en los estudios clínicos Fase 3 tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1) en el mes 3.

#### **Respuesta radiográfica**

En el estudio clínico IV y VI, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.

En estudio clínico IV, la administración de 10 mg de Tofacitinib dos veces al día más tratamiento previo con metotrexato, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más metotrexato en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día de Tofacitinib más metotrexato, mostraron efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de placebo con metotrexato, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS inferior o igual a 0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de Tofacitinib (más metotrexato) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más metotrexato).

La administración de Tofacitinib en monoterapia del estudio clínico VI, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con metotrexato en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de metotrexato, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 ó 10 mg de Tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a metotrexato.

#### **Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud**

El tratamiento con Tofacitinib, solo o en combinación con metotrexato, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios clínicos I, II, III y V) y en el mes 6 (estudios clínicos II y III). Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en los estudios clínicos I y II.



## **TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en los estudios clínicos I, IV y V. En el estudio clínico IV, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.

La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 ó 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En los estudios clínicos III y IV, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con Tofacitinib.

La mejoría del sueño se evaluó utilizando las escalas de los Índices de problemas del sueño I y II del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study (MOS-Sleep)* en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 ó 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en el estudio clínico II, III y IV. En los estudios clínicos III y IV, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de reacciones adversas. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Los datos farmacocinéticos de una dosis única menor o igual a 100 mg en voluntarios sanos, indican que es previsible que más del 95% de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

### **PRESENTACIÓN**

**TERFANIB® / TOFACITINIB 5 mg:** Envase conteniendo 28, 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.

### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SA  
CERTIFICADO N°:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.  
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**ELABORADO EN: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**

**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**





TUTEUR

**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

---

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: TERFANIB® 5 mg (Blíster)**

**Industria Argentina**

**TUTEUR  
TOFACITINIB 5 mg**

Lote:  
Vto:



**Firma  
Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA TERFANIB® 5 mg (Frasco)**

**TERFANIB®  
TOFACITINIB 5 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
28 comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB® 5 mg** contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg.  
Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 60 y 180 comprimidos recubiertos.



**Firma Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



**TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos**

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TERFANIB® 5 mg**

**TERFANIB®  
TOFACITINIB 5 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **TERFANIB® 5 mg** contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg.  
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry white II (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco).

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**Lote:**

**Vto:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**ELABORADO EN: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.**

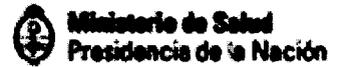
**NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 56, 60, 180 y 182 comprimidos recubiertos.**



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



26 de abril de 2018

**DISPOSICIÓN N° 3826**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58702**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000293-17-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	651955

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

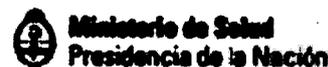
**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1110EAG), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 19 DE ABRIL DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 3826**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58702**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TERFANIB

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

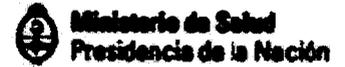
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA 61,32 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 36,6 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,66 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,41 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,33 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,25 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) - FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

FRASCOS (ENVASE PRIMARIO ALTERNATIVO) CONTENIENDO 28, 60, Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 28, 56, 60, 180 Y 182 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 28, 56, 60, 180, 182

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

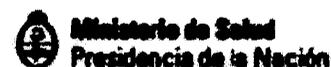
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de JAK quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TERFANIB® en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. TERFANIB® puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

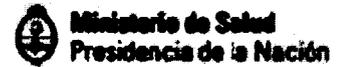
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000293-17-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAJ), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA