



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-3916-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 1 de Junio de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000274-18-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000274-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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.

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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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 TOFACITINIB FINADIET 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 LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 10/05/2021 11:38:37, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 10/05/2021 11:38:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 04/02/2021 10:32:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 04/02/2021 10:32:35.

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 08/03/2021 12:45:44 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase 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° 1-0047-2000-000274-18-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.06.01 14:12:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.06.01 14:12:56 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

**TOFACITINIB FINADIET**

**TOFACITINIB 5 mg**

Comprimido recubierto – administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

Contenido: **30** comprimidos recubiertos en 3 blísteres por 10

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tofacitinib (como citrato) 5 mg

*Excipientes:* lactosa; carboximetilcelulosa reticulada; estearato de magnesio; celulosa microcristalina. Para *recubrimiento:* lactosa monohidrato; hipromelosa; dióxido de titanio; triacetina; maltodextrina.

El comprimido recubierto es de color blanco blanco.

**Lea la Información para Pacientes que se encuentra dentro de este envase.**

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original**

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.

No utilizar el medicamento si el envase estuviera dañado.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado en: Finadiet S.A.C.I.F.I. Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vence:

Nota: el mismo texto modificando el contenido corresponde para 10 comprimidos recubiertos de color blanco en blísteres, siendo las presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932  
presentaciones para uso



SAUBERMANN Diego Fabio  
CUIL 20255567412

Tofacitinib Finadiet Rot2\_v01/Ene21



RAMOS Roxana Ruth  
CUIL 27176321992



Página 1 de 1



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

## TOFACITINIB FINADIET

### TOFACITINIB 5 mg

Comprimido recubierto – Administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tofacitinib (como citrato) 5 mg

*Excipientes:* lactosa; carboximetilcelulosa reticulada; estearato de magnesio; celulosa microcristalina. Para *recubrimiento:* lactosa monohidrato; hipromelosa; dióxido de titanio; triacetina; maltodextrina.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de las enzimas Janus quinasas. Código ATC: L04AA29

#### INDICACIONES

##### Artritis reumatoidea

**Tofacitinib** en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) 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. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

##### Artritis psoriásica

**Tofacitinib** en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).

##### Colitis ulcerosa

**Tofacitinib** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Propiedades Farmacológicas

##### Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una

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

### **Farmacodinamia**

En los pacientes con AR, el tratamiento hasta 6 meses con tofacitinib se asoció con reducciones dosis-dependientes en el número de linfocitos "natural killers" CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se revierten después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos dosis-dependientes en los recuentos de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos 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 (natural-killer) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver Posología y Modo de administración) 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 AR 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) en suero y se mantuvieron a lo largo del tratamiento. Los cambios observados en la PCR con el tratamiento con tofacitinib no revierten completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

Tras la administración oral de tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5 a 1 hora, la eliminación rápida (la vida media es de aproximadamente 3 horas) y dentro del rango terapéutico, se observó un aumento en la exposición sistémica proporcional a la dosis. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24-48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración dos veces al día.

#### **Absorción**

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración concomitante de tofacitinib con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el área bajo la curva (ABC) mientras que la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se vio reducida en un 32%. En estudios clínicos publicados, tofacitinib se administró independientemente de las comidas.

#### **Distribución**

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. 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 igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

### **Metabolismo y eliminación**

Los mecanismos de depuración de tofacitinib corresponden aproximadamente en un 70% al metabolismo hepático y 30% a la excreción renal de la droga madre. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad 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 a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

### **Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea**

La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con AR debido a la inflamación crónica. En los pacientes con AR, 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 FC poblacional en los pacientes con AR 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y concentraciones mínimas más bajas ( $C_{m\acute{i}n}$ ) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Los resultados del análisis FC poblacional en pacientes con APs activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

### **Insuficiencia renal**

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal (ver Posología y Modo de administración). En los sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en sujetos con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los sujetos con una función renal normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver Posología y Modo de administración).

### **Insuficiencia hepática**

Los sujetos 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 sujetos con una función hepática normal. En los ensayos clínicos, tofacitinib no fue evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Posología y Advertencia y Precauciones), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

### **Interacciones farmacológicas**



Tofacitinib no es un inhibidor ni inductor de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Tofacitinib no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

### **Datos preclínicos sobre 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 o 3 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 o 2,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente 1 o 0,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. 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 o 19 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. 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 o 41 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 o 94 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

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 esperma 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.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología**

##### **Artritis reumatoidea y artritis psoriásica**

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

##### **Ajuste de la dosis**

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre en combinación con MTX.

#### **Colitis ulcerosa**

##### **Tratamiento de inducción**

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

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

#### **Tratamiento de mantenimiento**

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

No se recomienda **tofacitinib** 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver las Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas).

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

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

#### **Reinicio de tratamiento en CU**

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con **Tofacitinib**. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con **tofacitinib** 10 mg dos veces al día. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día (ver Características farmacológicas / Propiedades).

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

Si un paciente presenta una infección grave el tratamiento con tofacitinib se debe interrumpir hasta que la infección esté controlada.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo con la gravedad de las alteraciones analíticas (ver Advertencias y Precauciones).

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

**Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo**

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver "Advertencias y Precauciones")	
Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAL superior o igual a 750	Mantener la dosis
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
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**

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver "Advertencias y Precauciones")	
Valor analítico (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAN superior a 1.000	Mantener la dosis
RAN entre 500-1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
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**

Valores de hemoglobina bajos (ver "Advertencias y Precauciones")	
Valor analítico(g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	Mantener la dosis
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	Interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

### Interacciones farmacológicas

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

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

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

### Insuficiencia hepática

**Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática**

Categoría de insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática para comprimidos de diferentes dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día (ver Propiedades Farmacocinéticas).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

### Insuficiencia renal

**Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal**

Categoría de insuficiencia renal	Aclaramiento de la creatinina	Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para comprimidos de diferentes dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	<30 ml/min	Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después la hemodiálisis (ver Propiedades Farmacocinéticas).



### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños de 0 a menores de 18 años.  
No se dispone de datos.

### **Modo de administración**

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

### **CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes con hipersensibilidad al tofacitinib o a algún otro componente de Tofacitinib.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver Advertencias y Precauciones).
- Insuficiencia hepática grave (ver Posología y Modo de administración).
- Embarazo y lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Combinación con otros tratamientos**

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización en combinación con medicamentos biológicos, tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los antagonistas de la IL-17, los antagonistas de la IL-12/IL-23, los antagonistas de las integrinas, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de tofacitinib y MTX frente a tofacitinib en monoterapia en los ensayos clínicos de AR publicados.

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

#### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Se han observado acontecimientos graves de TEV incluido embolismo pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron mortales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio clínico con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacológicas).

**Tofacitinib** se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

No se recomienda **tofacitinib** 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver Posología y Modo de administración).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación y neoplasia maligna. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como la edad, obesidad (IMC  $\geq 30$ ), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con **Tofacitinib** para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con **Tofacitinib** en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

### **Infecciones serias**

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con artritis reumatoidea que reciben tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en pacientes asiáticos (ver Reacciones Adversas). Los pacientes con artritis reumatoidea que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

- con infecciones recurrentes,
- con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis,
- que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones,
- mayores de 65 años.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con **Tofacitinib**. Se debe suspender el tratamiento con Tofacitinib si el paciente presenta una infección seria, oportunista o sepsis. Si los pacientes que presenten una infección nueva durante el tratamiento con tofacitinib deben ser sometidos a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para pacientes inmunocomprometidos, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y estricto control.

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 (ver Reacciones Adversas). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver Características farmacológicas / Propiedades).

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. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la Posología y Modo de administración.

### **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 investigar en los pacientes la presencia de infección latente o activa antes y durante la administración de tofacitinib, según describen las guías clínicas.

Se debe considerar la terapia antimicobacteriana standard antes de la administración de **Tofacitinib** en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente, con análisis positivo

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 un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia antituberculosis en un paciente en particular.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes en busca de la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

### **Reactivación viral**

Se observó reactivación viral, y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, *herpes zóster*), en pacientes tratados con tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> (ver Posología / dosificación y Modo de administración).
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos.

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

### **Neoplasias Malignas 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 y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, 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 ensayos 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 han reportado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con tofacitinib. El riesgo de CPNM puede ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que en pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel en aquellos pacientes con riesgo incrementado de desarrollar cáncer de piel.

### **Enfermedad pulmonar intersticial**

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

acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

### **Perforaciones gastrointestinales**

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en relación a los mismos. Tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto 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 presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

### **Riesgo cardiovascular**

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

### **Enzimas hepáticas**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas) en algunos pacientes (ver Reacciones Adversas, Análisis de enzimas hepáticas).

Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como MTX.

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, suspender la administración de tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.

### **Hipersensibilidad**

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

### **Parámetros analíticos**

#### **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. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver Posología / dosificación y Modo de administración.

#### **Neutrófilos**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo.

No se recomienda el inicio del tratamiento con tofacitinib en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (menor de 1000 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. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver Posología / dosificación y Modo de administración.

### **Hemoglobina**

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 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. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver Posología /dosificación y Modo de administración.

### **Control de Lípidos**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas de tratamiento. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con tofacitinib. Los pacientes deben tratarse según las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. El aumento del colesterol total y colesterol LDL relacionado con tofacitinib puede reducirse hasta los niveles previos al tratamiento mediante la administración de estatinas.

### **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 concomitantemente con tofacitinib.

La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente. La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación.

Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido previamente dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster.

La vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación con medicamentos inmunomoduladores. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes en tratamiento con tofacitinib.

### **Excipientes con efecto conocido**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

### **Interacciones medicamentosas**

#### **Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de tofacitinib**

##### **Inhibidores potentes del CYP3A4**

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) (ver "Posología / Dosificación - Modo de Administración).

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 FC 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  $C_{m\acute{a}x}$  de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la  $C_{m\acute{a}x}$  de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la FC de tofacitinib en pacientes con AR.

##### **Influencia potencial de tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos**

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

En los pacientes con AR, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de MTX en un 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición de MTX no justifica el ajuste de la dosis individualizada de MTX.

### **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 peri/postnatal (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

### **Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres**

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.

### **Lactancia**

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver Datos Preclínicos de seguridad). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

### **Fertilidad**

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 (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de tofacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

#### **Artritis reumatoide**

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver Advertencias y Precauciones). 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, criptococo, 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 ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

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 MTX, 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.

#### **Artritis psoriásica**

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con APs activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR tratados con tofacitinib.

#### **Colitis ulcerosa**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que estaban tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgia.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en los grupos de tratamiento con tofacitinib y placebo, las categorías más frecuentes de reacciones adversas graves fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la CU.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con CU tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de AR.

### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan 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  $< 1/100$ ),

raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 6: Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Neumonía, Gripe, Herpes zóster, Infección del tracto urinario, Sinusitis, Bronquitis, Nasofaringitis, Faringitis.	Tuberculosis, Diverticulitis, Pielonefritis, Celulitis, Herpes simplex, Gastroenteritis viral, Infección viral.	Sepsis, Urosepsis, Tuberculosis diseminada, Fascitis necrosante, Bacteriemia, Bacteriemia estafilocócica, Neumonía por Pneumocystis jirovecii, Neumonía neumocócica, Neumonía bacteriana, Encefalitis, Infección micobacteriana atípica, Infección por citomegalovirus, Artritis bacteriana.	Tuberculosis del sistema nervioso central, Meningitis criptocócica, Infección por Mycobacterium avium complex.	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		Cáncer de piel no melanoma			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia	Leucopenia, Linfopenia, Neutropenia			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Dislipidemia, Hiperlipidemia, Deshidratación			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Parestesia			
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	Disnea, Congestión sinusal			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, Vómitos, Diarrea, Náuseas, Gastritis, Dispepsia				
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Esteatosis hepática, Elevación de enzimas hepáticas, Transaminasas elevadas, Prueba anormal de función hepática, Gamma-glutamil-transferasa elevada			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	Eritema, Prurito			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Dolor musculoesquelético, Inflamación articular, Tendinitis			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia, Edema periférico, Fatiga				
<b>Exploraciones complementarias</b>	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre, Colesterol elevado en sangre, Lipoproteínas de baja densidad elevadas, Aumento de peso			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Esguince de ligamentos, Desgarro muscular			

\*Datos de notificaciones espontáneas

\*\*Tromboembolismo venoso incluye EP y TVP

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Tromboembolismo venoso

#### Artritis reumatoidea

En un estudio postautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoidea que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV), se observó TEV con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR,

por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver Características farmacológicas / Propiedades).

En un análisis de subgrupos en pacientes con factores de riesgo de TEV en el estudio mencionado anteriormente, el riesgo de EP aumentó aún más. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP fue de 9,14 (2,11-39,56) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 5 mg dos veces al día.

#### **Colitis ulcerosa (CU)**

En el ensayo de extensión, se han observado casos de EP y TVP en pacientes que toman tofacitinib 10 mg dos veces al día y con factores de riesgo de TEV subyacentes.

### **Infecciones generales**

#### **Artritis reumatoidea**

En los estudios clínicos controlados en 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 de fase 3 con tratamiento de base con FARME, el porcentaje de infecciones durante 0-3 meses en los grupos con tofacitinib más FARME, 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 FARME (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 de base 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.

#### **Colitis ulcerosa**

En los estudios aleatorizados de inducción en fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1% (198 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con el 15,2% (43 pacientes) en el grupo placebo. En el estudio aleatorizado de mantenimiento en fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% (71 pacientes) en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 39,8% (78 pacientes) en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2% (48 pacientes) en el grupo placebo.

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la infección notificada con más frecuencia fue la nasofaringitis, que se presentó en el 18,2% de los pacientes (211 pacientes).

En toda la experiencia del tratamiento con tofacitinib, la tasa global de incidencia de infecciones fue de 60,3 eventos por cada 100 pacientes-año (que implicó al 49,4% de los pacientes, un total de 572 pacientes).

### **Infecciones graves**

#### **Artritis reumatoidea**

En los ensayos 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 MTX.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con FARME 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 FARME.

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 (ver Advertencias y Precauciones).

#### **Colitis ulcerosa**

Las tasas de incidencia y los tipos de infecciones graves en los estudios clínicos de CU fueron en general similares a los notificados en estudios clínicos de AR en los grupos de tratamiento de tofacitinib en monoterapia.

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

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR (ver Características farmacológicas / Propiedades), un total de 608 pacientes con AR 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 (ver Advertencias y Precauciones).

#### **Reactivación viral**

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver Advertencias y Precauciones).

#### **Pruebas analíticas**

##### **Linfocitos**

En los estudios clínicos controlados de AR, 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 de AR, 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 (ver Advertencias y Precauciones).

En los estudios clínicos de CU, los cambios en el RAL observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

##### **Neutrófilos**

En los estudios clínicos de AR 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 de AR, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver Advertencias y Precauciones).

En los estudios clínicos de CU, los cambios en el RAN observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### **Análisis de enzimas hepáticas**

Se han observado con poca frecuencia aumentos confirmados de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (3 x LSN) en pacientes con AR. En aquellos pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARME 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.

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 de AR (0-3 meses) (estudio I, ver Características farmacológicas / Propiedades), 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 de fase 3 de AR (0-24 meses) (estudio VI, ver Características farmacológicas / Propiedades), 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 MTX 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 MTX y tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 de AR con tratamiento de base con FARME (0-3 meses) (estudio II-V, ver Características farmacológicas / Propiedades), 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 de AR, 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 de AR, con tratamiento de base con FARME, 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.

En los estudios clínicos de CU, los cambios en los análisis de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### **Lípidos**

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez 1 mes después del comienzo del tratamiento con tofacitinib en los ensayos clínicos doble ciego y controlados de AR. 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 AR:

- 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 de AR, 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 de AR, el aumento de los parámetros lipídicos fue compatible con el observado en los estudios clínicos controlados.

En los estudios clínicos de CU, los cambios en los lípidos observados con el tratamiento con tofacitinib fueron similares a los cambios observados en los estudios clínicos de AR.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de la A.N.M.A.T.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**o llamar a A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234**

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas.

Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta e 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

#### **Tratamiento o manejo de la sobredosis**

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea vigilado por signos y síntomas de reacciones adversas.

### **Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

### **PRESENTACIONES**

Envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de color blanco, en blísteres y estos dentro de un estuche y acompañado de prospecto, información para pacientes y una tarjeta para pacientes, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original**

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.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.



Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v01/May21\_\_\_\_\_

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



SAUBERMANN Diego Fabio  
CUIL 20255567412

Tofacitinib PP-PIP\_v01/May21



RAMOS Roxana Ruth  
CUIL 27176321992



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 21 de 21



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (aluminio blíster)

**TOFACITINIB FINADIET**

**TOFACITINIB 5 mg**

Comprimido recubierto – administración vía oral



Lote:  
Vence:



SAUBERMANN Diego Fabio  
CUIL 20255567412

Tofacitinib Finadiet Rot1\_v01/Ene21



RAMOS Roxana Ruth  
CUIL 27176321992



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 1 de 1



## INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Industria Argentina

### TOFACITINIB FINADIET

#### TOFACITINIB 5 mg

Comprimido recubierto – administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

#### **MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Además de este prospecto e información para paciente, también se incluye una tarjeta para pacientes, que contiene importante información de seguridad que necesita conocer antes de tomar TOFACITINIB y durante el tratamiento con TOFACITINIB. Mantenga esta tarjeta de información para el paciente con usted.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **TOFACITINIB FINADIET**
3. Cómo tomar **TOFACITINIB FINADIET**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **TOFACITINIB FINADIET**
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es TOFACITINIB FINADIET y para qué se utiliza**

**Tofacitinib Finadiet** es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib.

**Tofacitinib Finadiet** se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoidea
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa



### **Artritis reumatoidea**

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.

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

### **Artritis psoriásica**

Tofacitinib se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con artritis psoriásica activa, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera otro medicamento, se le puede administrar Tofacitinib para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

### **Colitis ulcerosa**

Tofacitinib se utiliza para reducir los signos y síntomas de la colitis ulcerosa si no ha respondido lo suficientemente bien o ha sido intolerante al tratamiento previo de la colitis ulcerosa.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOFACITINIB FINADIET**

### **No tome Tofacitinib Finadiet**

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa;
- si se le ha informado que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado);
- si está embarazada o en periodo de lactancia;

➔ Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tofacitinib:

- 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 de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien. Tofacitinib 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 padece 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 Tofacitinib y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- si tiene problemas en el hígado
- si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando Tofacitinib. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib y mientras esté tomando Tofacitinib

- si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. Tofacitinib 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 tofacitinib. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con Tofacitinib, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con Tofacitinib
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando Tofacitinib
- si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos (ver sección 4)
- si tiene problemas renales
- si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma Tofacitinib. Antes de comenzar a tomar Tofacitinib, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto

Se han notificado casos de pacientes tratados con tofacitinib que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas y determinará si Tofacitinib es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas de desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene un sobrepeso importante, si tiene cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque cardíaco (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que Tofacitinib no es adecuado para usted.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón en las piernas o los brazos, dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas, o enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos mientras toma Tofacitinib, ya que éstos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

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

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar Tofacitinib, 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 Tofacitinib 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 tofacitinib 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 Tofacitinib. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

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

Se observa un mayor número de infecciones en los pacientes de 65 años y mayores. Informe 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. Informe a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel.

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

#### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Tofacitinib**

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

Algunos medicamentos no deben tomarse con Tofacitinib. Si se toman con Tofacitinib, podrían alterar el nivel de tofacitinib en su cuerpo, y la dosis de Tofacitinib podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está utilizando medicamentos (tomados por vía oral) que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas
- fluconazol, ketoconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas

No se recomienda el uso de Tofacitinib con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral, la interleucina-17, la interleucina-12/interleucina-23, los antagonistas de las integrinas y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de Tofacitinib con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

Pueden aparecer infecciones graves con más frecuencia en personas que también toman corticosteroides (por ejemplo, prednisona).

### **Embarazo y lactancia**

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe usar Tofacitinib durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma Tofacitinib.

Si está tomando Tofacitinib y en periodo de lactancia, deje de dar el pecho hasta que hable con su médico acerca de la interrupción del tratamiento con Tofacitinib.

### **Conducción y uso de máquinas**

Tofacitinib no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **Tofacitinib contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar TOFACITINIB**

Este medicamento se lo ha recetado y supervisado un médico especialista que sabe cómo tratar su enfermedad. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, no se debe exceder la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Artritis reumatoidea**

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

### **Artritis psoriásica**

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

### **Colitis ulcerosa**



La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.

- Su médico puede decidir extender el tratamiento inicial de 10 mg dos veces al día otras 8 semanas más (16 semanas en total), seguido de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir suspender Tofacitinib si no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.
- En el caso de pacientes que habían tomado previamente medicamentos biológicos para tratar la colitis ulcerosa (como los que bloquean la actividad del factor de necrosis tumoral en el cuerpo) y dichos medicamentos no funcionaron, el médico puede decidir aumentar su dosis de tofacitinib a 10 mg dos veces al día si no responde adecuadamente a 5 mg dos veces al día. Su médico considerará los riesgos potenciales, incluido el desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas, y los posibles beneficios para usted. Su médico le dirá si esto le aplica a usted.
- Si se interrumpe su tratamiento, su médico puede decidir reiniciarlo.

Intente tomar los comprimidos a la misma hora todos los días (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los comprimidos de Tofacitinib se pueden triturar y tomar con agua.

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.

Tofacitinib es para uso por vía oral. Puede tomar Tofacitinib con o sin alimentos.

#### **Si olvidó tomar Tofacitinib**

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 Tofacitinib**

No deje de tomar Tofacitinib sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **Si toma más Tofacitinib del que debe**

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

#### **Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a un centro de toxicología en especial:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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, informe a su médico inmediatamente.**

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

- fiebre y escalofríos
- tos
- ampollas en la piel
- dolor de estómago
- dolor de cabeza persistente

#### **Los signos de úlceras o perforaciones en el estómago (poco frecuentes) incluyen**

- fiebre
- dolor en el estómago o 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 están también en tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides (por ej. prednisona).

#### **Los signos de reacciones alérgicas (frecuencia no conocida) incluyen**

- opresión en el pecho
- sibilancias
- mareo grave o sensación de vértigo
- hinchazón de los labios, lengua o garganta
- urticaria (prurito y habones)

#### **Los signos de coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas (poco frecuentes: tromboembolismo venoso) incluyen**

- falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina
- dolor en el pecho o dolor en la parte superior de la espalda
- hinchazón de las piernas o los brazos
- dolor o sensibilidad a la palpación en las piernas
- enrojecimiento o cambio de color de piernas o brazos

**Otros efectos adversos** que se han observado con Tofacitinib se enumeran a continuación.

#### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), tos, erupción cutánea.

#### **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):



Tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, desgarro muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, 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):

Infección de la sangre (sepsis), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

Tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis.

En general, en artritis reumatoidea se observaron menos efectos adversos cuando tofacitinib se administró solo, que en combinación con metotrexato

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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. También puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

*o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

#### **5. Conservación de TOFACITINIB FINADIET**

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original**

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

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

#### **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene Tofacitinib (como citrato) como principio activo.

Los demás componentes son: lactosa; carboximetilcelulosa reticulada; estearato de magnesio; celulosa microcristalina; lactosa monohidrato; hipromelosa; dióxido de titanio; triacetina; maltodextrina.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**



Envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de color blanco, en blísteres y estos dentro de un estuche y acompañado de prospecto, información para pacientes, y una tarjeta para pacientes; siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v01/May21 \_\_\_\_\_

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



SAUBERMANN Diego Fabio  
CUIL\_20255567412

Tofacitinib PP-PIP\_v01/May21



RAMOS Roxana Ruth  
CUIL\_27176321992



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL\_20047031932

Página 8 de 8



2 de junio de 2021

**DISPOSICIÓN N° 3916**

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

**CERTIFICADO N° 59460**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000274-18-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,08 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

665984



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

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  
(C1070AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1





Buenos Aires, 02 DE JUNIO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 3916**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59460**

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: LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I

Nº de Legajo de la empresa: 6803

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TOFACITINIB FINADIET

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 8,08 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA 62 mg NÚCLEO 1
CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 121,92 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,9 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 0,63 mg CUBIERTA 2
MALTODEXTRINA 0,27 mg CUBIERTA 2
TRIACETINA 0,1 mg CUBIERTA 2
LACTOSA MONOHIDRATO 3,6 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 3,6 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,9 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo. Inhibidor de las enzimas Janus quinasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis reumatoidea Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) 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. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. Artritis psoriásica Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME). Colitis ulcerosa Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

### 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
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/2015	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/2015	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN Nº 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000274-18-2



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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