



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-71920520-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-71920520-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TERFANIB / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TOFACITINIB 5 mg (COMO TOFACITINIB CTTRATO 8 mg); aprobada por Certificado N° 58702.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TERFANIB / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / TOFACITINIB 5 mg (COMO TOFACITINIB CTTRATO 8 mg); el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-16102716-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-16102597-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-16102206-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-16102949-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-16103106-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58702, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-71920520-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 18:04:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.03.25 18:04:10 -03:00



TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TERFANIB® 5 mg

TERFANIB®
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
PROFESOR

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Firm.: Jorgelina Peralta
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-71920520 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:21:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:20:35 -03:00



TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos



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

**TERFANIB®
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
28 comprimidos recubiertos

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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

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

Lote:

Vto:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. ENRROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-71920520 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:20:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:20:56 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-71920520 ROT PRIM BLISTER

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:20:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:19:34 -03:00

TERFANIB®
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea

TERFANIB® 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 (FARME). **TERFANIB®** puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

Artritis Psoriásica

TERFANIB® en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la Artritis Psoriásica (AP) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FARME.

Colitis Ulcerosa

TERFANIB® 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En estudios enzimáticos, Tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, Tyk2. Por el contrario, Tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinastas en el genoma humano. En las células humanas, Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricas que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por Tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Propiedades farmacodinámicas

En los pacientes con AR, el tratamiento de hasta 6 meses con Tofacitinib se relacionó con una reducción dependiente de la dosis de las células NK (*natural killer*) CD16/56+ circulantes, produciéndose reducciones máximas alrededor de las 8-10 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Estos cambios generalmente se corrigen en las 2-6 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con aumentos en el recuento de linfocitos B dosis dependiente. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes.

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con Tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%,

TUTEUR S.A. - BUENOS AIRES
ALCANTARA S.A. - BUENOS AIRES
FARM. TORRELLA FERRINI - BUENOS AIRES

respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al basal. 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 inicio de Tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Estudios con vacunas

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis Reumatoidea

La eficacia y seguridad de Tofacitinib fue evaluada en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La **Tabla 1** proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 1: Ensayos clínicos Fase III de Tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4	Estudio 5	Estudio 6	Estudio 7
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve ^a	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratamiento de base	Ninguno ^b	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno ^b	3 grupos paralelos: • Tofacitinib en monoterapia • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo	Radiografía	iTNF-RI IF-2019-723462-APN-DCAW/ANMAT	Monoterapia,	Tofacitinib

TUTEUR S.A.C.I.F.E.A.

ALBERTO P. LARROS
APODERADO

Farm. Jorgeilna Ferrini
Co-
Página 303 de 382
TUTEUR S.A.C.I.F.E.A.

			(ADA)			activo (MTX), radiografía	MTX en comparación con ADA con MTX
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1146
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables co- primarias de eficacia ^c	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(VSG)<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28- 4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50
Momento del cambio obligatorio de placebo a Tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a Tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA	NA

^a ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^b Se permitieron antipalúdicos.

^c Las variables coprimarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) <2,6 (remisión).

mTSS= puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70)= mejora del ≥20% (≥70%) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28= índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG= velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI= Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME= fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI= pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc= FARME sintético convencional, iTNF= inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA= no aplicable, ADA= adalimumab, MTX= metotrexato.

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la **Tabla 2** se indican los porcentajes de los pacientes tratados con Tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios 1-7. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en los meses 3 y 6, frente a los que recibieron placebo (o frente a los tratados con MTX en el Estudio 6).

En el transcurso del Estudio 7, las respuestas con Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX fueron similares en comparación con adalimumab 40 mg + MTX y ambas fueron superiores que con Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide (FR), edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (desde la semana 2 en los estudios 1, 2 y 5) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas, evaluación global del médico y del paciente, resultados del índice de incapacidad, evaluación del dolor y PCR, en comparación con los que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

Tabla 2: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

Estudio 1: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo n=122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia

ALC. PTO. A. L. S. R. O. S.
A. P. O. B. E. R. T. O.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C. S. R. L.

			n= 241	n= 243
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29

Estudio 2: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME

Variable	Tiempo	Placebo + FARME n= 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) n= 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) n= 315
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***
	Mes 6	13	34***	36***
	Mes 12	NA	33	42
ACR70	Mes 3	2	8**	14***
	Mes 6	3	13***	16***
	Mes 12	NA	19	25

Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX

Variable	Tiempo	Placebo n= 105	Tofacitinib dos veces al día + MTX		Adalimumab 40 mg c2s + MTX n= 199
			5 mg n= 198	10 mg n= 197	
ACR20	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17

Estudio 4: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX

Variable	Tiempo	Placebo + MTX n= 156	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX n= 316	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX n= 309
ACR20	Mes 3	27	55***	66***
	Mes 6	25	50***	62***
	Mes 12	NA	47	55
	Mes 24	NA	40	50
ACR50	Mes 3	8	28***	36***
	Mes 6	8	32***	44***
	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	28	40
ACR70	Mes 3	3	10**	17***
	Mes 6	1	14***	22***
	Mes 12	NA	18	27
	Mes 24	NA	17	26

Estudio 5: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF

Variable	Tiempo	Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces	Tofacitinib 10 mg dos veces
----------	--------	---------------	----------------------------	-----------------------------

IP-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A. C.A.

 ALBERTO P. CARROS
APODERADO

 Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
Página 307 de 382

		n= 132	al día + MTX n= 133	al día + MTX n= 134
ACR20	Mes 3	24	41*	48***
	Mes 6	NA	51	54
ACR50	Mes 3	8	26***	28***
	Mes 6	NA	37	30
ACR70	Mes 3	2	14***	10*
	Mes 6	NA	16	16
Estudio 6: MTX-naïve				
Variable	Tiempo	MTX n= 184	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia n= 370	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia n= 394
ACR20	Mes 3	52	69***	77***
	Mes 6	51	71***	75***
	Mes 12	51	67**	71***
	Mes 24	42	63***	64***
ACR50	Mes 3	20	40***	49***
	Mes 6	27	46***	56***
	Mes 12	33	49**	55***
	Mes 24	28	48***	49***
ACR70	Mes 3	5	20***	26***
	Mes 6	12	25***	37***
	Mes 12	15	28**	38***
	Mes 24	15	34***	37***
Estudio 7: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
Variable	Tiempo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día n= 384	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX n= 376	Adalimumab + MTX n= 386
ACR20	Mes 3	62,50	70,48#	69,17
	Mes 6	62,84	73,14#	70,98
	Mes 12	61,72	70,21#	67,62
ACR50	Mes 3	31,51	40,96#	37,31
	Mes 6	38,28	46,01#	43,78
	Mes 12	39,31	47,61#	45,85
ACR70	Mes 3	13,54	19,41#	14,51
	Mes 6	18,23	25,00#	20,73
	Mes 12	21,09	28,99#	25,91

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 versus placebo (versus MTX en Estudio 6), #p<0,05 – Tofacitinib 5 mg + MTX versus Tofacitinib 5 mg en Estudio 7 (valores p normales sin ajuste de comparación múltiple)

c2s= cada dos semanas, n= número de pacientes analizados, ACR20/50/70= mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA= no aplicable, MTX= metotrexato.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

Los pacientes en los estudios Fase III tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los de placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La **Tabla 3** muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG] <2,6) en el Estudio 2, 3 y 5.

Tabla 3: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión <2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
Estudio 5: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
Estudio 2: Pacientes con respuesta inadecuada a FARM			

IF 2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
Estudio 3: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

*p<0,05, ***p<0,0001 *versus* placebo, SC=subcutáneo, c2s=cada 2 semanas, n=número de pacientes analizados, DAS28= índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG= Velocidad de sedimentación globular.

Respuesta radiográfica

En el Estudio 4 y 6, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.

En el Estudio 4, la administración de 10 mg de Tofacitinib dos veces al día más tratamiento de base con MTX, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, Tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

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

Como se muestra en la **Tabla 4**, en el Estudio 6 la administración de Tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

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

Tabla 4: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

Estudio 4: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
	Placebo + MTX n=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX n=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX n=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
Estudio 6: MTX-naïve					
	MTX n= 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día n= 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^d (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n= 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^d (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE= Desviación estándar

^b La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de Tofacitinib menos placebo (IC 95%= intervalo de confianza del 95%).

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales.

^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de Tofacitinib menos MTX (IC 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con Tofacitinib, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (Estudios 1, 2, 3 y 5) y en el mes 6 (Estudios 2 y 3). Los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en los Estudios 1 y 2. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los Estudios 2, 3 y 5 se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
Estudio III: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
n=96	n=185	n=183	n=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
Estudio V: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
n=118	n=117	n=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)	
Estudio II: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
n=147	n=292	n=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

***p<0,0001, Tofacitinib versus placebo + MTX, MC= mínimos cuadrados, n= número de pacientes, c2s= cada 2 semanas, NA= no aplicable, HAQ-DI= Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad.

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en los Estudios 1, 4 y 5. En el estudio 4, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.

La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En los estudios 3 y 4, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con Tofacitinib.

La mejora del sueño se evaluó utilizando las escalas de los índices de problemas del sueño I y II del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study* (MOS-Sleep) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en los Estudios 2, 3 y 4. En los estudios 3 y 4, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con Tofacitinib.

Mantenimiento de la respuesta clínica

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

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

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Artritis Psoriásica

La eficacia y la seguridad de Tofacitinib se evaluó en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo Fase III en pacientes adultos con AP activa (≥3 articulaciones inflamadas y ≥3 articulaciones dolorosas a la palpación). Se requirió que los pacientes tuvieran psoriasis en placas activa en la visita de selección. Para ambos estudios, las variables principales fueron la tasa de respuesta ACR20 y el cambio del HAQ-DI en el mes 3 desde el inicio del estudio.

El estudio 8 evaluó a 422 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada previa (debido a falta de eficacia o intolerancia) a un FARMEsc (MTX para el 92,7% de los pacientes); el 32,7% había tenido una respuesta previa inadecuada a >1 FARMEsc o 1 FARMEsc y un FARME sintético dirigido (FARMEsd). En este estudio, no se admitió el tratamiento previo con un inhibidor de TNF. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 FARMEsc de forma concomitante; 83,9% recibió MTX, 9,5% sulfasalazina y 5,7% leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la AP fue de 3,8 años. Al inicio del estudio, el 79,9% y el 56,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente. Los aleatorizados a Tofacitinib recibieron 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 12 meses. Los incluidos en el grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día hasta el mes 12. Los pacientes aleatorizados a adalimumab (grupo de control activo) recibieron 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio 9 evaluó a 394 pacientes que habían suspendido el tratamiento con un inhibidor de TNF debido a falta de eficacia o intolerancia; el 36,0% había tenido una respuesta inadecuada previa a >1 FARME biológico. Se requirió que todos los pacientes recibieran 1 FARMEsc de forma concomitante; 71,6% recibió MTX, 15,7% sulfasalazina y 8,6% leflunomida de forma concomitante. La mediana de la duración de la AP fue de 7,5 años. Al inicio del estudio, el 80,7% y el 49,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente. Los pacientes aleatorizados a Tofacitinib recibieron 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 6 meses. Los del grupo placebo fueron de nuevo aleatorizados de forma ciega en el mes 3 recibiendo Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día hasta el mes 6.

Signos y síntomas

El tratamiento con Tofacitinib produjo mejoras significativas en algunos signos y síntomas de la AP, según lo evaluado por los criterios de respuesta ACR20 en comparación con placebo en el mes 3. Los resultados de eficacia para las variables relevantes evaluadas se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Proporción (%) de pacientes con AP que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios 8 y 9

Grupo de tratamiento	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales ^a (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF ^b	
	Estudio 8			Estudio 9 ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mes 3	33%	50% ^{d,*}	52%*	24%	50% ^{d,***}
Mes 6	NA	59%	64%	NA	60%
Mes 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Mes 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mes 6	NA	38%	42%	NA	38%
Mes 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Mes 3	5%	17% ^{e,*}	19%*	10%	17%
Mes 6	NA	18%	30%	NA	21%
Mes 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Mes 3	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,5

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Mes 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Mes 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
Mes 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
Mes 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Mes 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Mes 3	15%	43% ^{d,***}	39%**	14%	21%
Mes 6	NA	46%	55%	NA	34%
Mes 12	NA	56%	56%	-	-

*p nominal $\leq 0,05$; ** p nominal $< 0,001$; *** p nominal $< 0,0001$ para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

Abreviaturas: ASC= área de superficie corporal; Δ LEI= cambio respecto a los valores iniciales del índice entesítico de Leeds; Δ DSS= cambio respecto a los valores iniciales de la puntuación de la gravedad de la dactilitis; ACR20/50/70= mejora ≥ 20 , 50, 70%, de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology; FARMEsc= fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; N= número de pacientes aleatorizados y tratados; NA= no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no están disponibles más allá del mes 3 debido a que a los pacientes del grupo placebo se les adelantó a Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día; SC q2w= vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF= inhibidor del factor de necrosis tumoral; PASI= índice de gravedad y área de la psoriasis; PASI75= mejora $\geq 75\%$ en el PASI.

^a Respuesta inadecuada a al menos 1 FARMEsc debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

^b Respuesta inadecuada a al menos 1 iTNF debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

^c Estudio 9 tuvo una duración de 6 meses.

^d Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente preespecificado.

^e Alcanzó la significación estadística dentro de las respuestas ACR (ACR50 y ACR70) a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente preespecificado.

^f Para pacientes con una puntuación al inicio del tratamiento > 0 .

^g Para pacientes con un ASC al inicio del tratamiento $\geq 3\%$ y PASI > 0 .

Tanto los pacientes que no habían recibido inhibidores de TNF previamente como los pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF tratados con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, tuvieron tasas de respuesta ACR20 significativamente mayores en comparación con el placebo en el mes 3. El análisis de edad, sexo, raza, actividad inicial de la enfermedad y subtipo de AP no identificó diferencias en la respuesta a Tofacitinib. El número de pacientes con artritis mutilante o afección axial fue demasiado pequeño para permitir una evaluación significativa. Se observaron tasas de respuesta ACR20 estadísticamente con Tofacitinib 5 mg dos veces al día en ambos estudios en la semana 2 (primera evaluación posterior al inicio del estudio) en comparación con el placebo.

En el Estudio 8, la actividad mínima de la enfermedad (AME) se alcanzó en el 26,2%, el 25,5% y el 6,7% de los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día, adalimumab y placebo, respectivamente (diferencia del tratamiento con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día respecto a placebo del 19,5% [IC 95%: 9,9-29,1]) en el mes 3. En el Estudio 9, la AME se alcanzó en el 22,9% y el 14,5% de los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg 2 veces al día y placebo respectivamente, sin embargo, Tofacitinib 5 mg 2 veces al día no alcanzó significación estadística nominal (diferencia del tratamiento respecto a placebo del 8,4% [IC 95%: -1,0-17,8] en el mes 3).

Respuesta radiográfica

En el estudio 8, la progresión del daño articular estructural se evaluó radiográficamente utilizando el índice total de Sharp modificado (ITSm) por van der Heijde y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del ITSm desde el inicio del estudio $> 0,5$) se evaluó en el mes 12. En el mes 12, el 96% y el 98% de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas, respectivamente, no presentaron progresión radiográfica (aumento del ITSm desde el inicio del estudio $\leq 0,5$).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La mejora en el funcionamiento físico se midió usando el HAQ-DI. Los pacientes que habían recibido Tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría ($p \leq 0,05$) desde el inicio del estudio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el mes 3 (ver **Tabla 7**).

Tabla 7: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de AP - Estudios 8 y 9.

	Cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio del estudio en el HAQ-DI

Grupo de tratamiento	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales ^a (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF ^b	
	Estudio 8			Estudio 9	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día
N	104	107	106	131	129
Mes 3	-0,18	-0,35 ^c ,*	-0,38*	-0,14	-0,39 ^c ,***
Mes 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Mes 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* p nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

Abreviaturas: FARME= fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; HAQ-DI= Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad; N= número total de pacientes en el análisis estadístico; SC q2w= vía subcutánea una vez cada 2 semanas; iTNF= inhibidor del factor de necrosis tumoral.

^a Respuesta inadecuada a al menos 1 FARME sintético convencional (FARMEsc) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

^b Respuesta inadecuada a al menos 1 inhibidor del TNF (iTNF) debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

^c Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor p $\leq 0,05$ por el análisis descendente preespecificado.

La tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como una disminución desde el inicio del estudio $\geq 0,35$) en el mes 3 en los Estudios 8 y 9 fue del 53% y el 50%, respectivamente, en pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día, del 31% y el 28%, respectivamente, en los que recibieron placebo, y del 53% en los que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (Estudio 8 solamente).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el SF-36v2 y la fatiga con la FACIT-F. Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría respecto al valor al inicio del estudio comparado con placebo en el ámbito del funcionamiento físico del SF-36v2, el compendio de la puntuación en el componente físico del SF-36v2 y las puntuaciones de la FACIT-F en el mes 3 en los estudios 8 y 9 (p nominal $\leq 0,05$).

Las mejoras desde el inicio del estudio en el SF-36v2 y la FACIT-F se mantuvieron hasta el mes 6 (Estudio 8 y 9) y el mes 12 (Estudio 8).

Los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día mostraron una mayor mejoría en el dolor artrítico (medido en una escala analógica visual de 0-100) desde el inicio del estudio en la semana 2 (primera evaluación tras el inicio del estudio) hasta el mes 3 en comparación con placebo en los Estudios 8 y 9 (p nominal $\leq 0,05$).

Colitis Ulcerosa

La seguridad y la eficacia de Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave (puntuación de 6 a 12 en el índice de Mayo con una subpuntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1) se evaluaron en 3 estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo: 2 estudios de inducción idénticos (Estudios 10 y 11) seguidos de 1 estudio de mantenimiento (Estudio 12). En los pacientes incluidos había fracasado al menos 1 tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides, inmunomoduladores y/o un inhibidor del TNF. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales y corticosteroides (una dosis diaria de prednisona 25 mg o equivalente) con la reducción gradual de los corticosteroides hasta la interrupción estipulada en las 15 semanas posteriores a la inclusión en el estudio de mantenimiento. Tofacitinib se administró en monoterapia (es decir, sin el uso concomitante de medicamentos biológicos e inmunosupresores) para el tratamiento de la CU.

La **Tabla 8** proporciona información adicional sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 8: Ensayos clínicos Fase III de Tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día en pacientes con CU

Grupos de tratamiento (cociente de aleatorización)	Estudio 10	Estudio 11	Estudio 12
	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Tofacitinib 10 mg dos veces al día Placebo (1:1:1)
Número de pacientes incluidos	598	541	593
Duración del estudio	8 semanas	8 semanas	52 semanas
Variable principal	Remisión	Remisión	Remisión
Variables secundarias claves	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa	Cicatrización de la mucosa Remisión sostenida sin corticosteroides en pacientes en remisión al inicio del estudio
Fracaso previo con iTNF	51,3%	52,1%	44,7%
Fracaso previo con corticosteroides	74,9%	71,3%	75,0%
Fracaso previo con inmunosupresores	74,1%	69,5%	69,6%
Uso de corticosteroides al inicio del estudio	45,5%	46,8%	50,3%

Abreviaturas: iTNF= inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU= Colitis Ulcerosa.

Adicionalmente, se evaluaron la seguridad y eficacia de Tofacitinib en un estudio de extensión abierto a largo plazo (Estudio 13). Los pacientes que completaron los estudios de inducción (Estudio 10 u 11) pero no alcanzaron una respuesta clínica, o los pacientes que completaron o se retiraron prematuramente debido al fracaso del tratamiento del estudio de mantenimiento (Estudio 12) fueron elegibles para Estudio 13. Los pacientes de los Estudio 10 u 11, que no alcanzaron la respuesta clínica después de 8 semanas en el Estudio 13, abandonaron este estudio. La reducción gradual de corticosteroides también fue necesaria al ingresar en el Estudio 13.

Datos de eficacia de la inducción (Estudios 10 y 11)

La variable principal de los Estudios 10 y 11 fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8 y la variable secundaria clave fue la proporción de pacientes con cicatrización de la mucosa en la semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación total ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0. La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron la remisión, la cicatrización de la mucosa y la respuesta clínica en la semana 8 en comparación con el placebo en ambos estudios, como se muestra en la **Tabla 9**.

Los resultados de eficacia basados en las lecturas endoscópicas locales en los centros del estudio estuvieron en consonancia con los resultados basados en las lecturas endoscópicas centralizadas.

Tabla 9: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 8 (Estudios 10 y 11)

Variable	Estudio 10			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	n= 122	n= 476	n= 122	n= 476
Remisión ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Cicatrización de la mucosa ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4% [*]
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Respuesta clínica ^d	32,8%	59,9% [*]	32,8%	59,9% [*]

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALFONSO BARRIOS
FARMACIA

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Variable	Estudio 11			
	Lectura endoscópica centralizada		Lectura endoscópica local	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	n= 112	n= 429	n= 112	n= 429
Remisión ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Cicatrización de la mucosa ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4% [*]
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Respuesta clínica ^d	28,6%	55,0% [*]	29,5%	58,0% [*]

* p < 0,0001; † p < 0,001; ‡ p < 0,05.

n= número de pacientes en el conjunto de los análisis.

^a Variable principal: La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^b Variable secundaria clave: La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

^c La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0.

^d La respuesta clínica se definió como una disminución de la puntuación en el índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y ≥ 30%, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con un inhibidor del TNF, una mayor proporción de los tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la cicatrización de la mucosa en la semana 8 en comparación con placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue consistente en los dos grupos (Tabla 10).

Tabla 10: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principal y secundarias clave en la semana 8 clasificados según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (Estudios 10 y 11, lectura endoscópica centralizada)

Estudio 10		
	Placebo n= 122	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n=476
Remisión ^a		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Cicatrización de la mucosa ^c		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
Estudio 11		
Variable	Placebo n= 112	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n= 429
Remisión ^a		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Sin fracaso previo inhibidor del TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Cicatrización de la mucosa ^c		
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF= factor de necrosis tumoral; n= número de pacientes en el conjunto de los análisis.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual > 1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^b Incluidos los pacientes que no habían recibido inhibidores del TNF previamente.

^e La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

En la primera visita programada, a la semana 2, y en las posteriores se observaron diferencias significativas entre Tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo en los cambios respecto al inicio del estudio en los sangrados rectales y la frecuencia de las deposiciones, y la puntuación parcial del índice de Mayo.

Mantenimiento (Estudio 12)

Los pacientes que completaron 8 semanas en los estudios de inducción 10 y 12, y alcanzaron la respuesta clínica se volvieron a aleatorizar en el Estudio 12; el 30,2% (179/593) de los pacientes estaban en remisión al inicio de este estudio.

La variable principal en el Estudio 12 fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Las variables secundarias clave fueron la proporción de pacientes con cicatrización de la mucosa en la semana 52 y la proporción de pacientes en remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del Estudio 12.

Una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de tratamiento con Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día lograron las siguientes variables en la semana 52 en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa, mantenimiento de la respuesta clínica, remisión entre los pacientes en remisión al inicio del estudio y remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio, como se muestra en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables en la semana 52 (Estudio 12)

Variable	Lectura endoscópica centralizada			Lectura endoscópica local		
	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n= 197	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n= 197
Remisión ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Cicatrización de la mucosa ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Mantenimiento de la respuesta clínica ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisión clínica sostenida ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisión sin corticosteroides entre los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p <0,0001; **p <0,001; †p <0,05 para Tofacitinib frente a placebo.

n= número de pacientes en el conjunto de los análisis.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤2 en el índice de Mayo sin subpuntuación individual >1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^b La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Farm. **Jorgelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C. I.E.L.A.

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

- ^c La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0.
- ^d El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como una disminución respecto al estudio de inducción (Estudios 10 y 11) de la puntuación del índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$, junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1. Los pacientes debían tener una respuesta clínica al inicio del Estudio de mantenimiento 12.
- ^e La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.
- ^f n= 59 para placebo, n= 65 para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, n= 55 para Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
- ^g n= 101 para placebo, n= 101 para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, n= 87 para Tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o con Tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 del Estudio 12 en comparación con placebo: remisión, cicatrización de la mucosa o remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio (**Tabla 12**). Esta diferencia del tratamiento respecto al placebo fue similar entre Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF. En el subgrupo de pacientes con fracaso previo del inhibidor de TNF, la diferencia del tratamiento observada respecto al placebo fue numéricamente mayor para Tofacitinib 10 mg dos veces al día que para Tofacitinib 5 mg dos veces al día en 9,7 a 16,7 puntos porcentuales en todas las variables principal y secundarias clave.

Tabla 12: Proporción de pacientes que alcanzaron las variables de eficacia principal y secundarias clave en la semana 52 según el subgrupo de tratamiento con inhibidor del TNF (Estudio 12, lectura endoscópica centralizada)

Variable	Placebo n= 198	Tofacitinib 5 mg dos veces al día n= 198	Tofacitinib 10 mg dos veces al día n= 197
Remisión^a			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Cicatrización de la mucosa^c			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio^d			
Con fracaso previo del inhibidor del TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Sin fracaso previo del inhibidor del TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF= factor de necrosis tumoral; n= número de pacientes en el conjunto de los análisis.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo sin una subpuntuación individual >1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^b Incluidos los pacientes que no habían recibido inhibidores del TNF previamente.

^c La cicatrización de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica en el índice de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, patrón vascular disminuido).

^d La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión sin tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.

La proporción de pacientes en ambos grupos de Tofacitinib en los que el tratamiento fracasó fue menor en comparación con el placebo en cada punto temporal ya desde la semana 8, primer punto temporal en que se evaluó el fracaso del tratamiento, como se muestra en la **Figura 1**.

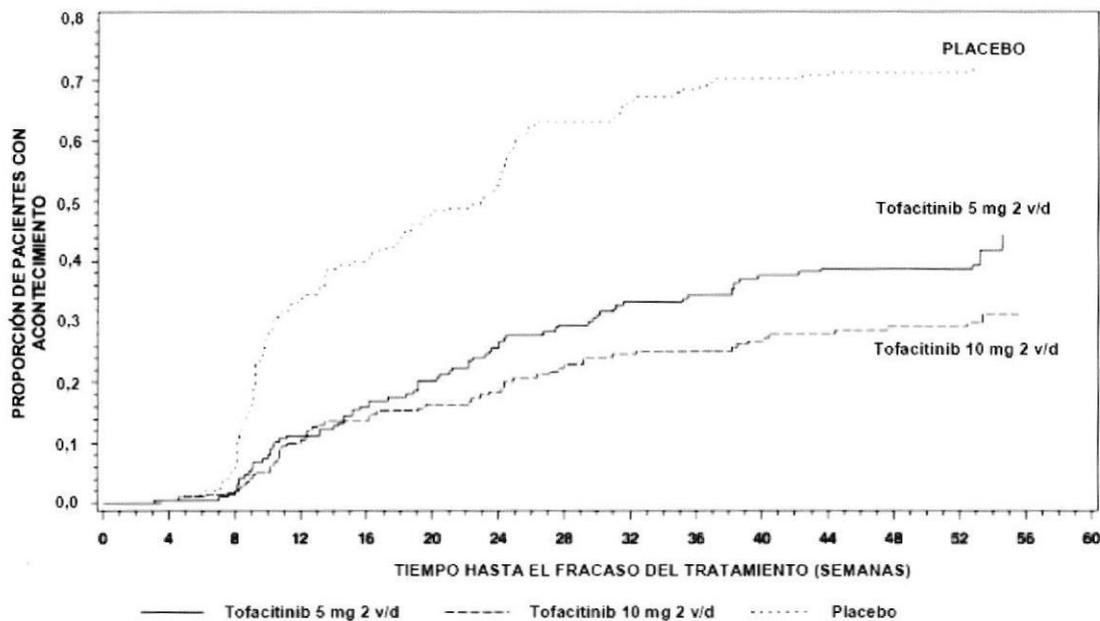
Figura 1: Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el Estudio de mantenimiento XII (curvas de Kaplan-Meier)

TUTEUR S.A. SUCURSAL

ALBERTO LANIUS
PRESIDENTE

IF 2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. SUCURSAL



p <0,0001 para Tofacitinib 5 mg dos veces al día frente a placebo.
 p <0,0001 para Tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a placebo.
 2 v/d= dos veces al día.

El fracaso del tratamiento se definió como un aumento en la puntuación del índice de Mayo ≥ 3 puntos respecto a los valores iniciales del estudio de mantenimiento, junto a un aumento en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto y un aumento de la subpuntuación endoscópica ≥ 1 punto, dando lugar a una subpuntuación absoluta endoscópica ≥ 2 después de un tratamiento mínimo de 8 semanas durante el estudio.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en las puntuaciones del resumen del componente físico (RCF) y del resumen del componente mental (RCM), y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en los estudios de inducción (Estudios 10 y 11). En el estudio de mantenimiento (Estudio 12, Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones RCF y RCM, y en los 8 dominios del cuestionario SF-36 en las semanas 24 y 52.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostró una mayor mejora respecto al inicio del estudio en comparación con placebo en la semana 8 en las puntuaciones totales y en las puntuaciones de los 4 dominios del cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en los Estudios de inducción 10 y 11. En el estudio de mantenimiento 12, Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día demostraron un mayor mantenimiento de la mejora en comparación con placebo en las puntuaciones totales y de los 4 dominios del IBDQ en las semanas 24 y 52.

También se observaron mejoras en el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones (EQ-5D) y en varios dominios del cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad: Colitis Ulcerosa (WPAI-UC) en los estudios de inducción y mantenimiento en comparación con placebo.

Estudio de extensión abierto (13)

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 10 u 11 después de 8 semanas tomando Tofacitinib 10 mg dos veces al día pudieron ingresar en un estudio de extensión abierto (Estudio 12). Después de 8 semanas adicionales tomando Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el Estudio 13, el 53% (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14% (42/293) de los pacientes alcanzó la remisión.

A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los Estudios de inducción 10 u 11 con Tofacitinib 10 mg dos veces al día, pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir su dosis a Tofacitinib 5 mg dos veces al día o después de la interrupción del tratamiento en el Estudio 12 (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el Estudio 13. Después de 8 semanas con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el Estudio 13, la remisión se

alcanzó en el 35% (20/58) de los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en el 40% (40/99) de los que se les interrumpió el tratamiento en el Estudio 12. En el mes 12 del Estudio 13, el 52% (25/48) y el 45% (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.

Además, en el mes 12 del Estudio 13, el 74% (48/65) de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del Estudio 12 tomando Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día siguieron en remisión mientras recibían Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

FARMACOCINÉTICA

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

La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con 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 farmacocinético 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 80 años tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los de 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 ($C_{máx}$) y concentraciones mínimas más bajas ($C_{mín}$) 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 farmacocinético poblacional en pacientes con AP activa o CU de moderada a grave estuvieron en consonancia con los de los pacientes con AR.

Absorción

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de Tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la $C_{máx}$ se redujo en un 32%. En los estudios clínicos, Tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Aproximadamente el 40% de Tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo

El metabolismo de Tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de Tofacitinib.

No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de Tofacitinib se atribuye la molécula de origen.

Tofacitinib no es inhibidor ni inductor de CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y no es un inhibidor de UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). *In vitro*, Tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, o OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

 AL SECTOR PÚBLICO
 BUCENOS AIRES

Eliminación

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

Farmacocinética poblacional
Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología
Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica

La dosis recomendada es de 5 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Ajuste de la dosis

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

Colitis Ulcerosa

La dosis recomendada es de 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento.

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 **TERFANIB®** se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

En algunos pacientes, como aquellos en los que ha fracasado el tratamiento previo con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) dos veces al día como mantenimiento a fin de mantener el beneficio terapéutico (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Los pacientes que experimenten una disminución de la respuesta al tratamiento de mantenimiento con **TERFANIB®** 5 mg dos veces al día se pueden beneficiar de un aumento a 10 mg administrado (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) dos veces al día.

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

Reinicio de tratamiento en Colitis Ulcerosa

Si se interrumpe el tratamiento, si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 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 (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) dos veces al día (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones del laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo con la gravedad de las alteraciones analíticas según las **Tablas 13, 14 y 15**.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos inferior a 750 células/mm³.

Tabla 13: Recuento absoluto de linfocitos bajo (RAL)

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAL ≥750	La dosis debe mantenerse
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea ≥ 750. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de TERFANIB® 5 mg) dos veces al día, la dosis se debe reducir a 1 comprimido recubierto de TERFANIB® 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de TERFANIB® 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea >750, reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAL <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) <1000 células/mm³.

Tabla 14: Recuento absoluto de neutrófilos bajo (RAN)

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	La dosis debe mantenerse
RAN entre 500 y 1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea >1000. Para los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de TERFANIB® 5 mg) dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando 1 comprimido recubierto de TERFANIB® 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN <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 15: Valor de hemoglobina bajo

Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción ≤2,0 g/dl y valor ≥9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción >2,0 g/dl o valor <8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas

La dosis diaria total de **TERFANIB®** se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del CYP450 3A4 (p. ej., ketoconazol) y uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol) de la siguiente manera:

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

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

- La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) dos veces al día.

Posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Tabla 16: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Insuficiencia renal	Clcr	Ajuste de dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave	<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 de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Tabla 17: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de 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.
Grave	Child-Pugh C	TERFANIB® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tofacitinib en menores de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

TERFANIB® se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que componen **TERFANIB®**.
- Tuberculosis activa, infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

Tofacitinib 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB®** 5 mg) dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones:

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

ADVERTENCIAS

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos (incluyendo criptococosis y neumocistosis), virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman Tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en algunas zonas de Asia. Los pacientes con AR que toman corticosteroides o MTX pueden estar predisuestos a infecciones.

Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada.

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

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

- Con infecciones recurrentes.
- Con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista.
- Que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis.
- Que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones.

Se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada para inmunodeprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y vigilar cuidadosamente al paciente.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada y diabéticos, se debe tener precaución al tratar estas poblaciones.

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el RAL al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en **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 realizar una evaluación para descartar infección latente o activa, que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar, antes y durante la administración de Tofacitinib según las guías correspondientes.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los que tienen resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral, incluido el virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Tofacitinib. En pacientes tratados con Tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses y coreanos tratados.
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos.
- Pacientes con RAL <1000 células/mm³
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan el esquema de vacunación actualizado según las normativas vigentes. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con Tofacitinib debe hacerse considerando el grado de inmunosupresión preexistente.

La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse según las guías de vacunación. Se debe tener una consideración particular en el caso de pacientes con AR prolongada que hayan recibido dos o más FARME biológicos. Solo se debe administrar la vacuna del 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 la serología.

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.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Se deben evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con Tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un linfoma que la población general. Se ha observado trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante asociado al virus de Epstein-Barr en pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib en combinación con inmunosupresores. Se desconoce cuál es el efecto de Tofacitinib en el desarrollo del linfoma.

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Mortalidad

Los pacientes con AR ≥ 50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) en tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa de mortalidad más alta, incluyendo muerte súbita de causa CV, en comparación con los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores de TNF en un estudio de seguridad poscomercialización en curso.

No se recomienda la dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de pacientes con AR o AP. Para el tratamiento de pacientes con CU, utilizar Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr o mantener la respuesta terapéutica.

Trombosis

La trombosis, incluyendo embolismo pulmonar (EP), trombosis venosa profunda y trombosis arterial, se observó con mayor incidencia en pacientes con AR ≥ 50 años con al menos un factor de riesgo CV en tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores de TNF en un estudio de seguridad poscomercialización en curso. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron fatales. Se debe interrumpir el tratamiento con Tofacitinib y evaluar rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis.

No se recomienda la dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de pacientes con AR o AP. Para el tratamiento de pacientes con CU, utilizar Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr o mantener la respuesta terapéutica.

Se ha observado EP en pacientes tratados con Tofacitinib en estudios clínicos y en notificaciones poscomercialización. Tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes con riesgo alto de EP (ver **CONTRAINDICACIONES**). A la hora de determinar el riesgo de EP, se deben considerar factores de riesgo adicionales como edad avanzada, obesidad, hábito tabáquico e inmovilización.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunas con evolución fatal) en pacientes tratados con Tofacitinib en estudios 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 eventos. Se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes asiáticos con AR porque tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos casos. Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis y que reciben corticosteroides y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante). Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados inmediatamente para lograr una identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR y AP tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con Tofacitinib los factores de riesgo (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la asistencia habitual.

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. Ante la aparición de alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con Tofacitinib.

Excipientes

Los comprimidos de Tofacitinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Tofacitinib no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización en combinación con medicamentos biológicos, tales como antagonistas del anti-TNF, antagonistas de la interleucina (IL)-1R, antagonistas de la IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de la IL-17, antagonistas de la IL-12/IL-23, antagonistas de las integrinas, moduladores selectivos de la coestimulación e 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.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de Tofacitinib y MTX frente a Tofacitinib en monoterapia en los estudios clínicos de AR.

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

Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de Tofacitinib

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

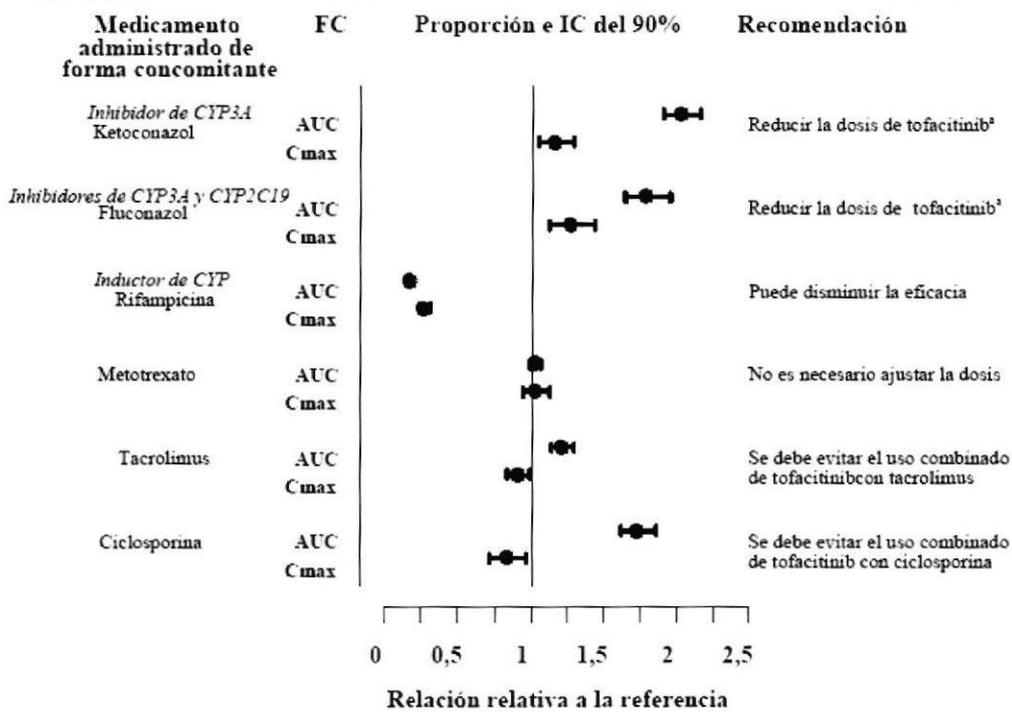
ALBERTO V. LÓPEZ
PRESIDENTE

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 22 de 31
Página 343 de 382

La exposición a Tofacitinib disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina). Es poco probable que las drogas que solo inhiben el CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de Tofacitinib.

La administración concomitante con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A4 y potente del CYP2C19), tacrolimus (inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de Tofacitinib, mientras que rifampicina (inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de Tofacitinib. La administración concomitante de Tofacitinib con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver **Figura 2**). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con Tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de Tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de Tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Tofacitinib en pacientes con AR (ver **Figura 2**).

Figura 2. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Tofacitinib



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

^a 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. 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 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Influencia potencial de Tofacitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

En los pacientes con AR, la administración concomitante de Tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la $C_{máx}$ 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 metotrexato.

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un RAL <750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves, por lo que no se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con Tofacitinib en esa situación. 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 del RAL, ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Neutrófilos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un RAN <1000 células/mm³. 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 Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Hemoglobina

El tratamiento con Tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina <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 Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Control de lípidos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con un aumento del colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los mayores efectos se observaron dentro de 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 al nivel basal mediante la administración de estatinas.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se use en combinación con fármacos potencialmente hepatotóxicos como MTX. Se recomienda un control rutinario del hepatograma y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las transaminasas. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de Tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Pacientes de edad avanzada

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

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

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

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

Fertilidad

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

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

Lactancia

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos de seguridad

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de Tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 veces la exposición clínica de Tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg 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) 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 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 espermatozoide o la concentración de espermatozoides. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Artritis Reumatoidea

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

TUTEUR S.A.C.I.E.A.

 ALBERTO P. LAGOS
 (PODERADO)

IE-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
 Firm. Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.E.A.
 Página 349 de 382

En la **Tabla 18** se detallan las reacciones adversas notificadas durante los tres primeros meses en los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

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

Artritis Psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AP activa tratados con Tofacitinib fue consistente con el 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 fue consistente con el de Tofacitinib para la indicación de AR.

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con AR, AP 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) 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 18. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	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 <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía Bacteriana Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por citomegalovirus	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO D. BARRIOS
APODERADO

Artritis IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 26 de 31

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

			bacteriana		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipemia Hiperlipidemia Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación articular Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga				
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gammaglutamil-transferasa elevada			

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

 ALFONSO...
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

 Farm. Jorgetina Ferrini
 Co-Distribuidora
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

		Creatinina elevada en sangre Colesterol elevado en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas Aumento de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Esguince de ligamentos Desgarro muscular			

*Datos de notificaciones espontáneas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones generales

Artritis Reumatoidea

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con Tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4867 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 (1750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento previo con FARME (3117 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 Fase II/III 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 Fase III 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% (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 (49,4% de los pacientes, un total de 572).

Infecciones graves

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año. En el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia 2,3 y 2,2 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año.

TUTEUR S.A. S.R.L.A.

ALBERTO P. CARROS
APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR
Página 355 de 382

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 FARMES fue de 3,6 y 3,4 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año en el grupo de placebo con FARMES.

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

Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

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 4271 pacientes incluidos en los estudios 1-6 de AR, un total de 608 pacientes con AR tenían ≥65 años, incluidos 85 pacientes ≥75 años. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con Tofacitinib ≥65 años, 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 esta población.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses y coreanos tratados con Tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster.

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ 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/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ 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/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados de AR, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1000 células/mm³ 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/mm³ 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 estudios clínicos controlados.

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 normal (3 x LSN) en pacientes con AR. En los pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis de los FARMES concomitantes, la interrupción o 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 Fase III de AR (0-3 meses), (Estudio 1), se observaron aumentos de la ALT >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 >3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase III de AR (0-24 meses) (Estudio 6), se observaron aumentos de la ALT >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 >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 Fase III de AR con tratamiento previo con FARMES (0-3 meses), (estudio 2-5), se observaron aumentos de la ALT >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 >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 > 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 >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 previo con FARMES, se observaron aumentos de la ALT >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 >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 un mes después del comienzo del tratamiento con Tofacitinib en los estudios clínicos doble ciego y controlados de AR. Se observaron aumentos en dicho momento que se mantuvieron estables. 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 15% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y 16% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 19% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Los valores medios de colesterol HDL aumentaron 17% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 12, y 19% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 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 estudio clínico controlado de AR, el aumento del colesterol LDL y la ApoB se redujo a los niveles basales 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 de los estudios clínicos de AR.

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.702

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-71920520 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 61 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:20:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:21:06 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**TERFANIB®**
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

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

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

TERFANIB® contiene el principio activo Tofacitinib.

TERFANIB® se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis Reumatoidea
- Artritis Psoriásica
- Colitis Ulcerosa

Artritis Reumatoidea

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

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

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

Artritis Psoriásica

TERFANIB® se utiliza para tratar pacientes con Artritis Psoriásica, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si tiene Artritis Psoriásica activa, primero se le administrará otro medicamento. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera el medicamento, se le puede administrar **TERFANIB®** para reducir los signos y síntomas de la Artritis Psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

TERFANIB® se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con Artritis Psoriásica activa.

Colitis Ulcerosa

La Colitis Ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. **TERFANIB®** 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 TERFANIB®?**No tome TERFANIB®**

- Si es alérgico a Tofacitinib u otro componente de este medicamento (ver **sección 7**).

TUTEUR S.A. COLIPIA

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 7

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR
Página 363 de 382

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT

- Si está embarazada o cree que puede estarlo.
- Si está en período de lactancia
- Si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- Si tiene problemas hepáticos graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)

No tome TERFANIB® 10 mg (2 comprimidos recubiertos de **TERFANIB® 5 mg**) dos veces al día si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Está tomando anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva.
- Tiene insuficiencia cardíaca (cuando el corazón no funciona como debería hacerlo).
- Ha tenido coágulos de sangre en las venas.
- Tiene cáncer.
- Va a tener o acaba de tener una cirugía mayor.

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 **TERFANIB®**:

- Si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, tos con mucosidad o cambios en el aspecto de la mucosidad, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor abdominal, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado.
- Si presenta alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil).
- Si presenta algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si presenta infecciones que vuelven a aparecer. Informe inmediatamente a su médico si no se siente bien.
- **TERFANIB®** puede reducir su capacidad para responder a las infecciones y empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección.
- Si presenta o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con **TERFANIB®** y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento.
- Si presenta alguna enfermedad del pulmón crónica.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si tiene antecedentes de hepatitis B o hepatitis C. El virus puede activarse mientras esté tomando **TERFANIB®**. Su médico se solicitará estudios de sangre para analizar la funcionalidad del hígado antes y durante el tratamiento con **TERFANIB®**.
- Si alguna vez tuvo cáncer. **TERFANIB®** puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con **TERFANIB®**. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **TERFANIB®**, su médico determinará si debe interrumpirlo.
- Si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel, su médico puede recomendarle examinar periódicamente su piel mientras esté tomando **TERFANIB®**.
- Si ha presentado una inflamación del intestino grueso (diverticulitis) o úlceras en el estómago o los intestinos.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma **TERFANIB®**. Antes de comenzar a tomar **TERFANIB®**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- Si presenta problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto.
- Si ha presentado coágulos de sangre en las venas de sus piernas, brazos o pulmones, o en las arterias.

Se han notificado casos de pacientes tratados con **TERFANIB®** que han desarrollado coágulos de sangre. Si es fumador, consulte a su médico. Además, su médico revisará si su peso, edad o problemas de movilidad pueden afectar al riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos.

En pacientes con Artritis Reumatoide de 50 años o más que tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que tomaban una dosis más alta que la recomendada de **TERFANIB®** ocurrieron con mayor frecuencia coágulos de sangre en los pulmones (embolismo pulmonar), en las venas de las piernas o brazos (trombosis venosa profunda) y arterias (trombosis arterial), que en algunos casos fueron fatales. La dosis recomendada en pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica es **TERFANIB®** 5 mg dos veces al día. También se han producido embolismo pulmonar en pacientes con Colitis Ulcerosa. Deje de tomar **TERFANIB®** e informe inmediatamente a su médico si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como dificultad para respirar repentina, dolor en el pecho, hinchazón, dolor o sensibilidad, o enrojecimiento o decoloración en pierna o brazo.

Los pacientes con Artritis Reumatoidea de 50 años o más que tienen al menos un factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que están tomando una dosis más alta a la recomendada de Tofacitinib tienen mayor riesgo de muerte. La dosis recomendada en pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica es **TERFANIB®** 5 mg dos veces al día.

Pruebas adicionales de control

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

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

También se le controlaran los niveles de colesterol en la sangre y la función del hígado. Su médico evaluará sus niveles de colesterol en las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento con **TERFANIB®** y las enzimas hepáticas periódicamente.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes asiáticos

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

También puede tener un mayor riesgo de presentar determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si tiene dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y TERFANIB®

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

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

Algunos medicamentos no deben tomarse con **TERFANIB®**. Si se toman con **TERFANIB®**, podrían alterar el nivel de **TERFANIB®** en su cuerpo, y la dosis de **TERFANIB®** podría requerir un ajuste. Informe a su médico si está tomando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- antibióticos como claritromicina y rifampicina, utilizados para tratar infecciones bacterianas

- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol y voriconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas.

No se recomienda el uso de **TERFANIB®** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo 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 inmunosupresores químicos fuertes, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina. El uso de **TERFANIB®** 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 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **TERFANIB®** y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

TERFANIB® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar TERFANIB®?

Este medicamento debe ser indicado por un médico especialista en su enfermedad. Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

TERFANIB® es para uso por vía oral. Puede tomar **TERFANIB®** con o sin alimentos.

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

En caso de problemas hepáticos o renales, o si le recetan determinados medicamentos su médico puede reducir la dosis. También puede interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente si los análisis de sangre muestran recuentos bajos de glóbulos blancos o rojos.

Si toma más TERFANIB® de los que debe

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

Si olvidó tomar TERFANIB®

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

Si interrumpe el tratamiento con TERFANIB®

No deje de tomar **TERFANIB®** sin consultarlo con su médico.

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

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

Al igual que todos los medicamentos, TERFANIB® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. 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 abdominal
- Dolor de cabeza persistente

Los signos de reacciones alérgicas (raras) incluyen:

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

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

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

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

Otros efectos adversos que se han observado con TERFANIB® 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 (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas musculares), dolor abdominal (puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, náuseas, indigestión, esguince de las articulaciones, 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 hepáticas en la sangre (signo de problemas hepáticos), aumento de creatinina en sangre (signo de problemas renales), aumento del colesterol, aumento de peso, deshidratación, desgarramiento muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aire o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picazón, hígado graso, inflamación

dolorosa de los divertículos del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, 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.

Algunas personas que tomaron Tofacitinib junto con algunos medicamentos para prevenir el rechazo del trasplante de riñón tuvieron un crecimiento descontrolado de ciertos glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo asociado al virus de Epstein-Barr).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con TERFANIB®

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

Los datos farmacocinéticos de una dosis única menor o igual a 100 mg en voluntarios sanos, indican que es previsible que más del 95% de la dosis administrada sea eliminada en las 24 horas siguientes a la administración. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

6. Conservación de TERFANIB®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

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

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

7. Información adicional de TERFANIB®

Composición de TERFANIB®

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

Presentación de TERFANIB®

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

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

TUTEUR S.A. C.I.F.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.A.
Página 373 de 382



TERFANIB®/TOFACITINIB 5 mg – Comprimidos recubiertos



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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 58.702**

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. ENRICH
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-72234622-APN-DGA#ANMAT
Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-71920520 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:21:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.11 15:22:01 -03:00