



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Disposición

Número: DI-2018-131-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000247-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000247-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 20/12/2017 15:51:28, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 20/12/2017 15:51:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 12/08/2016 16:40:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 20/12/2017 15:51:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 20/12/2017 15:51:28.

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

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

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000247-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.09 09:59:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



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

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES TOLVAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR TOLVAR**
- 3. CÓMO USAR TOLVAR**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE TOLVAR**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES TOLVAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tolvar contiene el principio activo Tofacitinib. **Tolvar** pertenece a un grupo de medicamentos denominados inmunosupresores y actúa inhibiendo específicamente unas enzimas llamadas Janus quinasas por lo que consigue disminuir la capacidad inmune de algunas células de la sangre.

Tolvar se utiliza para el tratamiento de una enfermedad llamada artritis reumatoidea de grado moderada a severa, en pacientes adultos que no respondieron en forma adecuada a un medicamento llamado metotrexato.

Tolvar puede usarse solo o en combinación con metotrexato u otro fármaco antirreumático que modifique el curso de la enfermedad y que no pertenezca al grupo de medicamentos llamados "biológicos".

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR TOLVAR

No tome Tolvar si:

- Es alérgico (hipersensible) a Tofacitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Tolvar

La administración de Tolvar puede causar efectos adversos serios:

Infecciones serias:

Tolvar es un medicamento que afecta su sistema inmune por lo que puede disminuir la capacidad de este sistema para combatir las infecciones. Por lo tanto algunos pacientes con artritis reumatoidea que toman **Tolvar** pueden presentar infecciones, algunas de ellas serias, incluyendo tuberculosis y otras infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden diseminarse a través del cuerpo. Usted puede tener mayor riesgo de presentar una infección por virus *Herpes zóster* ("culebrilla") que puede manifestarse con ardor o dolor punzante y hormigueo o picazón, generalmente en una extremidad, torso o en la cara.

Por lo tanto, no debe empezar a utilizar **Tolvar** si usted tiene cualquier tipo de infección, a menos que su médico así se lo indique.

Su médico le realizará pruebas diagnósticas para descartar una tuberculosis latente o activa antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** así como también durante el tiempo que dure el mismo y controlará estrictamente la presencia de signos y síntomas de infección por tuberculosis.

Previo a tomar **Tolvar** informe a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene signos o síntomas de infección tales como: fiebre, sudoración, escalofríos, tos, piel caliente, enrojecida o dolorosa, ardor al orinar u orina con mayor frecuencia, dolor muscular, dificultad para respirar, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal o se siente excesivamente cansado.
- Está siendo tratado por una infección.
- Padece de infecciones muy frecuentemente o en forma recurrente.
- Presenta diabetes, enfermedad pulmonar crónica, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades que debiliten su sistema inmune, dado que en esos casos tiene mayor riesgo de sufrir infecciones (infecciones oportunistas).
- Tiene tuberculosis o estuvo en contacto cercano con alguien que padece tuberculosis.
- Vive o ha residido o viajado a zonas donde hay mayor posibilidad de contagiarse tuberculosis o alguna infección específica causada por hongos. El tratamiento con Tofacitinib puede hacer que tenga mayor riesgo de padecer alguna de estas infecciones o que éstas sean más severas.
- Tiene o ha tenido hepatitis B o C, dado que se desconoce si Tofacitinib es seguro y efectivo en pacientes con estas enfermedades.
- Tiene antecedentes de enfermedad de hígado o de riñón. **Tolvar** no debe ser usado si presenta problemas del hígado severos.
- Le han aplicado recientemente o está programando aplicarse una vacuna. Los pacientes que estén tomando **Tolvar** no pueden recibir vacunas a gérmenes vivos, aunque sí pueden recibir vacunas a virus no-vivos.
- Tiene cualquier otra condición médica.

Consulte a su médico ante cualquier síntoma que pudiera corresponder a una infección mientras utiliza **Tolvar**. A su vez su médico controlará la aparición de alguna evidencia de infección durante o después del tratamiento con **Tolvar** con el objeto de solicitar los estudios diagnósticos pertinentes, comenzar la terapia antimicrobiana apropiada y evaluar la suspensión del tratamiento con **Tolvar** de considerarlo necesario.

Cáncer y alteración del sistema inmune

Tolvar puede incrementar el riesgo de aparición de ciertos tumores por ejemplo linfomas y otros cánceres incluyendo tumores de la piel. Informe a su médico si usted ha tenido algún tipo de cáncer. Algunas personas que han tomado Tofacitinib con otros medicamentos para

prevenir el rechazo de trasplante de riñón han tenido alteración de ciertas células de la sangre que crecen fuera de control (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr).

Perforación de estómago o intestino

Consulte a su médico si presenta algún tipo de dolor en el abdomen o le han diagnosticado en algún momento un cuadro llamado diverticulitis (inflamación del intestino delgado) o úlceras en su estómago o intestino. Los pacientes en tratamiento con Tofacitinib con esta condición tienen más riesgo de presentar perforación del estómago o intestino. Esto ocurre más frecuentemente al emplear concomitantemente con Tofacitinib antiinflamatorios no esteroideos (para el tratamiento del dolor y la inflamación), corticoides o metotrexato (ambos empleados para el tratamiento de la artritis reumatoidea u otras enfermedades autoinmunes). Consulte inmediatamente a su médico si presentara fiebre y dolor abdominal que no cede y algún cambio en su hábito intestinal.

Cambios en los resultados de análisis de laboratorio

Su médico le solicitará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** y mientras esté tomando el medicamento para controlar la presencia de los siguientes efectos adversos:

- Alteración del recuento de linfocitos (un tipo de células de la sangre que ayudan a la defensa contra infecciones),
- Disminución del recuento de neutrófilos (un tipo de células de la sangre que ayudan a la defensa contra infecciones),
- Disminución de glóbulos rojos, esto puede indicar anemia, la cual puede manifestarse por cansancio y debilidad.

Además, su médico le solicitará pruebas que evalúan el funcionamiento del hígado.

Su médico puede decidir no iniciar o suspender un tratamiento ya comenzado con **Tolvar** si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos y glóbulos rojos son demasiado bajos o los análisis de funcionamiento del hígado se encuentran alterados.

Usted también puede presentar durante el tratamiento con Tofacitinib alteraciones en otras pruebas de laboratorio como elevación de los niveles de colesterol. Su médico deberá realizar medición de los lípidos de la sangre (colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol) 4 a 8 semanas antes de iniciar el tratamiento con **Tolvar** y durante el tratamiento. Niveles normales de colesterol en sangre son importantes para un buen funcionamiento de su corazón.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños, ya que la eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos porque puede afectar a la forma en la que actúa **Tolvar**. Esto incluye los medicamentos que usted adquiera sin receta, vitaminas y medicamentos derivados de hierbas.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Otros fármacos que supriman el sistema inmune, utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoidea, como por ejemplo ciclosporina, azatioprina, tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab, golimumab, dado que el uso de estos agentes puede aumentar el riesgo de infecciones si se utilizan concomitantemente con **Tolvar**.
- El efecto de **Tolvar** se puede ver reducido si se combina con rifampicina (un tipo de antibiótico) o con fenobarbital, carbamazepina o fenitoína (medicamentos utilizados normalmente para tratar la epilepsia o convulsiones). El efecto de **Tolvar** se puede ver

aumentado si se combina con algunos medicamentos que se utilizan para tratar las infecciones causadas por hongos, por ejemplo ketoconazol o fluconazol.

Información importante sobre los demás componentes de Tolvar

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar **Tolvar**.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. **Tolvar** sólo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera los riesgos potenciales para el feto. Debe usar un método efectivo de anticoncepción mientras se encuentre en tratamiento con **Tolvar** y hasta al menos 4 semanas después de haber tomado la última dosis de **Tolvar**.

Lactancia

No se sabe si **Tolvar** se elimina por la leche humana. Si está amamantando o tiene previsto hacerlo, consulte a su médico antes de tomar **Tolvar**. Si está utilizando **Tolvar**, no debe amamantar.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Se desconoce si **Tolvar** afecta la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. Sin embargo, puede causar efectos adversos tales como dolores de cabeza, además de los síntomas propios de su enfermedad pueden también reducir la capacidad para conducir. No maneje vehículos o máquinas si no se encuentra bien.

3. CÓMO USAR TOLVAR

Siempre tome **Tolvar** exactamente como se lo indique su médico. Si no está seguro debe consultar con su médico. No tome más de la dosis recomendada para su enfermedad.

La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto de **Tolvar**, dos veces al día.

Su médico le indicará la dosis adecuada según el caso, de acuerdo al funcionamiento de su hígado y riñones, a si toma algún otro medicamento o al resultado del recuento de las células de la sangre (linfocitos, neutrófilos y glóbulos rojos) que se realizará al comienzo y durante el tratamiento.

Forma de administración

Tolvar se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos.

Si toma más Tolvar del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor de **Tolvar**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Tolvar

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis en el horario habitual.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Tolvar** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Tolvar puede provocar efectos adversos serios como ser:

- Infecciones, algunas de ellas serias como ser neumonía (infección de los pulmones), celulitis (infección del tejido graso de la piel), tuberculosis e infecciones provocadas por algunos virus como el *herpes zóster*.
- Tumores malignos, como los linfomas, cáncer de piel no melanoma y otros tumores de la piel, de pulmón, de mama, de estómago y de intestino grueso.
- Perforaciones de estómago o intestino
- Cambios en ciertos resultados de análisis de laboratorio como ser: del funcionamiento de los riñones (elevación de la creatinina), el recuento de algunas células de la sangre (descenso en el número de linfocitos, neutrófilos y glóbulos rojos), del funcionamiento del hígado (aumento de las enzimas hepáticas) o de los lípidos de la sangre (aumento del colesterol, de los triglicéridos, del LDL colesterol).
- Infección por activación del virus de la hepatitis B o C en personas portadoras de dicho virus en la sangre. Si usted es portador del virus de la hepatitis B o C (virus que afectan el hígado), éste puede activarse mientras se encuentra en tratamiento con Tofacitinib. Su médico puede solicitarle análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con **Tolvar** y durante el tratamiento para diagnosticar la presencia de este virus. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B o C: cansancio anormal, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor muscular, erupción en la piel, vómitos, dolor abdominal, orina oscura, coloración amarilla de la piel o del blanco del ojo, materia fecal color más clara o blanco arcilla.

Los posibles efectos adversos más comúnmente informados incluyen:

- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Infección de la parte superior del aparato respiratorio: resfrío común, infección de los senos paranasales.
- Congestión nasal, dolor de garganta, secreción mucosa por la nariz.
- Aumento de la presión arterial.
- Otros efectos adversos que se informaron con Tofacitinib fueron: anemia que se puede manifestar con cansancio y debilidad, diverticulitis (inflamación del intestino que puede generar dolor abdominal), insomnio, hormigueos en las piernas, deshidratación, falta de aire, tos, congestión, dolor de abdomen, vómitos, náuseas, indigestión, gastritis, infiltración grasa en el hígado, picazón, erupción en la piel, dolor en los músculos y las articulaciones, inflamación de los tendones y las articulaciones, fiebre, hinchazón de las piernas.

5. CONSERVACIÓN DE TOLVAR

Conservar el producto a una temperatura mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

No utilice **Tolvar** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es Tofacitinib.

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg. Los demás componentes son: Lactosa 62 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg; Opadry II YS-30-18056 White (*1) 9 mg; Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) 1 mg.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Tolvar son de color blanco. Cada envase contiene 30 ó 60 Comprimidos Recubiertos.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TOLVAR DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

7

PROYECTO DE PROSPECTO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa 62 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg; Opadry II YS-30-18056 White (*1) 9 mg; Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) 1 mg.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Tolvar está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) no biológicos.

Tolvar no debe utilizarse en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en la etapa de las JAK, impidiendo la

1

fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten la señal de las citocinas mediante la combinación por pares de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió la actividad in vitro de los pares JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y JAK2/JAK2 con IC50 de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

Farmacodinamia

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con reducciones dosis-dependientes en el número de linfocitos "natural killers" CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se revierten después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dosis-dependientes en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR) en suero y se mantuvieron a lo largo del tratamiento. Los cambios observados en la PCR con el tratamiento con Tofacitinib no revierten completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

Farmacocinética

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

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de Tofacitinib con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el área bajo la curva (ABC) mientras que la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se vio reducida en un 32%. En estudios clínicos, Tofacitinib se administró independientemente de las comidas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a la alfa-1 glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de Tofacitinib corresponden aproximadamente 70% al metabolismo hepático y 30% a la excreción renal de droga madre. El metabolismo de Tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a Tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de Tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes con artritis reumatoidea no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a Tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (*clearance* de creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico (concentración plasmática máxima - $C_{m\acute{a}x}$) y concentraciones valle (concentración plasmática mínima - $C_{m\acute{i}n}$) más bajas en los pacientes menos pesados. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en el ABC de Tofacitinib es de aproximadamente un 27%.

Interacciones medicamentosas

Potencial de Tolvar para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones superiores a 160 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que demostró la inexistencia de cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con Tofacitinib. En pacientes con artritis reumatoidea, la depuración oral de Tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que Tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración concomitante con Tolvar no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que Tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tolvar

Debido a que Tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de Tofacitinib.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición a concentraciones de Tofacitinib de aproximadamente 6 veces la máxima dosis recomendada en humanos -MRHD- (sobre la base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) produjo linfomas. No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la MRHD (sobre la base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

El potencial carcinogénico de Tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la MRHD (sobre la base de ABC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses realizado en ratas Sprague-Dawley, Tofacitinib causó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (tumor del tejido adiposo pardo) y timomas benignos con dosis mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición en la MRHD sobre la base de ABC).

No se conoce la importancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de células bacterianas. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en su ausencia. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el ensayo *in vitro* de mutación de CHO/HGPRT y el análisis *in vivo* de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata.

En ratas, Tofacitinib redujo la fertilidad femenina debido a un aumento de las pérdidas post-implantación, con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la MRHD (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día). No hubo ningún deterioro de la fertilidad de las ratas hembras con niveles de exposición de Tofacitinib igual a la MRHD (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg/día). La exposición de Tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la MRHD (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, movilidad de los espermatozoides o concentración espermática.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

Como posología media de orientación, se aconseja:

Un comprimido recubierto de **Tolvar** dos veces al día.

Tolvar se administra por vía oral con o sin alimentos.

Consideraciones generales para la administración

- **Tolvar** no debe emplearse en pacientes con insuficiencia hepática severa.
- No se recomienda comenzar el tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, o con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.
- La administración concomitante de **Tolvar** con potentes inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir una falta o reducción de la respuesta clínica a **Tolvar**.
- La dosis de **Tolvar** debe reducirse a un comprimido una vez al día en los pacientes que presenten lo siguiente:

- Insuficiencia renal moderada o severa
- Insuficiencia hepática moderada
- Reciban potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ketoconazol)
- Reciban uno o más medicamentos concomitantes que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Modificaciones de la dosis

- Si un paciente presenta una infección seria, se debe suspender el tratamiento con **Tolvar** hasta que se controle la infección.
- Se recomienda una interrupción de la dosis para el abordaje de linfopenia, neutropenia y anemia.

Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia

Bajo recuento de linfocitos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES")	
células/mm ³	Recomendación

4

Mayor o igual a 500	Mantener la dosis.
Menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tolvar .

Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
células/mm³	Recomendación
Mayor 1000	Mantener la dosis
500-1000	Con descensos persistentes en este rango, suspender la dosis hasta que el recuento sea mayor a 1000 células/mm ³ . Reiniciar el tratamiento con 5 mg de Tolvar dos veces al día cuando el recuento sea mayor a 1000 células/mm ³ .
Menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tolvar .

Tabla 3: Ajustes de la dosis para anemia

Valores bajos de hemoglobina (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
g/dl	Recomendación
Descenso ≤ 2 g/dl o valor de Hb $\geq 9,0$ g/dl	Mantener la dosis.
Descenso > 2 g/dl o valor de Hb $< 8,0$ g/dl	Interrumpir la administración de Tolvar hasta que se normalicen los valores de hemoglobina.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de **Tolvar**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con Tofacitinib presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden requerir hospitalización o ser de extrema gravedad. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones se encontraban en tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores como metotrexato y corticoides.

Si los pacientes desarrollaran una infección seria interrumpir el tratamiento con **Tolvar** hasta que la infección sea controlada.

Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, la cual puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Se debe investigar en los pacientes la presencia de tuberculosis latente antes de la administración de **Tolvar** y durante el tratamiento. En caso de infección latente se debe iniciar tratamiento antimicobacteriano previo a la administración de **Tolvar**.

• Infecciones micóticas invasivas, incluyendo criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar infección diseminada en lugar de infección localizada.

• Infecciones bacterianas, virales u otras infecciones debidas a patógenos oportunistas.

En pacientes con infecciones crónicas o recurrentes debe considerarse cuidadosamente el balance entre el riesgo y beneficio que resulta del tratamiento con Tolvar antes de iniciarlo.

Durante y después del tratamiento con Tolvar se debe controlar de cerca en los pacientes la presencia de signos y síntomas de infección, incluyendo el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes con diagnóstico negativo de infección latente por tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Tolvar.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se han observado linfomas y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha reportado una tasa incrementada de desórdenes linfoproliferativos asociados al virus Epstein-Barr posterior al trasplante en pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y fármacos inmunosupresores en forma concomitante.

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes con artritis reumatoidea que recibieron Tofacitinib. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, *herpes zoster*, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Con el uso de Tofacitinib se han informado infecciones oportunistas como tuberculosis (que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar) y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *herpes zóster* multidermatómico, infección por citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

También pueden ocurrir otras infecciones serias como histoplasmosis y coccidioidomicosis.

No se debe comenzar el tratamiento con Tolvar en pacientes con una infección seria activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzarlo en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente,
- hayan sido expuestos a tuberculosis,
- antecedentes de una infección seria u oportunista,
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica, o
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

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

Se recomienda también precaución en pacientes que tengan antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que presenten enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a presentar infecciones.

El riesgo de contraer infecciones puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia. Al evaluar el riesgo individual de presentar una infección se debe considerar el recuento de linfocitos del paciente. Los criterios de discontinuación y control en caso de linfopenia están descritos en “Modificaciones de la dosis” (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Tuberculosis

Se debe investigar en los pacientes la presencia de infección latente o activa antes y durante la administración de **Tolvar**, según describen las guías clínicas. También se debe considerar la terapia antimicobacteriana antes de la administración de **Tolvar** en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se pueda confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

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

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicobacteriana estándar antes de la administración de **Tolvar**.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, *herpes zóster*), en pacientes tratados con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. No hay datos respecto del uso de Tofacitinib en pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C. Antes de iniciar la terapia con **Tolvar** se deberá realizar detección de infección por virus de la hepatitis de acuerdo a las guías clínicas. El riesgo de infección por el virus *herpes zóster* aumenta en pacientes tratados con Tofacitinib y sería mayor en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Tumores malignos y trastorno linfoproliferativo

Se han observado linfomas y otros tumores sólidos malignos en pacientes tratados con Tofacitinib (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Considerar los riesgos y beneficios de **Tolvar** antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida diferente del cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) o cuando se considere continuar con **Tolvar** en pacientes que presentan un tumor maligno.

Se ha observado una tasa incrementada de desórdenes linfoproliferativos asociados al virus Epstein-Barr posterior al trasplante en pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y fármacos inmunosupresores en forma concomitante.

Se ha observado tanto en estudios clínicos como en la etapa post-comercialización otras neoplasias malignas, incluidos cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se han reportado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel en aquellos pacientes con riesgo incrementado de desarrollar cáncer de piel.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Tofacitinib, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. Tofacitinib se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Parámetros de laboratorio

Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con **Tolvar** en pacientes que desarrollan durante el tratamiento un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante.

Neutrófilos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³).

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan durante el tratamiento un recuento de neutrófilos continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de **Tolvar** hasta que el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con **Tolvar** en pacientes que presentan durante el tratamiento un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.

Hemoglobina

Evitar el inicio del tratamiento con **Tolvar** en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con **Tolvar** en los pacientes que presenten durante el tratamiento niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante.

Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en pacientes que emplearon un tratamiento de base con DMARD (principalmente metotrexato).

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

Lípidos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de

lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad. Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con **Tolvar**.

Vacunas

Evitar administrar vacunas vivas concomitantemente con **Tolvar**. El intervalo entre la administración de las vacunas vivas y el inicio de la terapia con Tofacitinib debe estar de acuerdo con las pautas de vacunación actuales en relación a los agentes inmunosupresores.

Se ha reportado un caso de diseminación de la cepa del virus *varicela zóster* presente en la vacuna, 16 días después de la vacunación con el virus vivo atenuado y 2 días después del inicio del tratamiento con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día. El paciente no había tenido contacto con el virus *varicela zóster*, como lo demuestra la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la ausencia de anticuerpos contra la varicela al inicio del estudio. Se discontinuó el tratamiento con Tofacitinib y el paciente se recuperó luego de realizar tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con **Tolvar**.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con **Tolvar** en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "Uso en poblaciones específicas").

Contenido de lactosa

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

Interacciones medicamentosas

Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición de Tofacitinib se ve aumentada cuando **Tolvar** se administra concomitantemente con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Inhibidores moderados del CYP3A4 e Inhibidores potentes CYP2C19

La exposición de Tofacitinib se ve aumentada cuando **Tolvar** se administra concomitantemente con medicamentos que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo fluconazol), (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Inductores potentes del CYP3A4

La exposición de Tofacitinib se ve disminuida cuando **Tolvar** se administra concomitantemente con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). La administración concomitante de Tofacitinib con potentes inductores del CYP3A4 puede resultar en una pérdida o disminución de la respuesta clínica, motivo por el cual la co-administración de Tofacitinib con potentes inductores del CYP3A4 no está recomendada.

Fármacos inmunosupresores

Existe un riesgo de inmunosupresión agregada cuando **Tolvar** se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tracolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de **Tolvar** con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoidea. El uso de Tofacitinib

en combinación con fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina no está recomendado.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Según estudios en animales, Tofacitinib puede afectar al feto en desarrollo. Se han evidenciado efectos feticidas y teratogénicos en ratas y conejas preñadas cuando se administró Tofacitinib durante el período de organogénesis a niveles de exposición 146 y 13 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos de 5 mg dos veces al día (ver "*Datos en animales*"). Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, Tofacitinib dio como resultado reducciones en el tamaño de las crías vivas, la sobrevivencia postnatal y el peso corporal de las crías a niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis humana recomendada de 5 mg dos veces al día.

Datos en humanos

En humanos se han reportado defectos de nacimiento y abortos con Tofacitinib.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en ratas, Tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una reducción en el número de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en conejos, Tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocelo, defectos del tabique ventricular membranoso y malformaciones craneales / esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día). En un estudio perinatal y posnatal realizado en ratas que recibieron Tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la cría viva, supervivencia posnatal y pesos de la cría con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2 en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día).

Lactancia

10

Se desconoce si Tofacitinib se excreta en la leche materna humana dado que no hay estudios controlados adecuados de Tofacitinib en madres lactantes. Adicionalmente, no existe información para asegurar los efectos de la droga sobre el lactante. Sin embargo, Tofacitinib se excretó en la leche de ratas lactantes a concentraciones mayores (aproximadamente dos veces) que las presentes en el suero materno. Las mujeres no deben amamantar mientras se encuentren en tratamiento con Tofacitinib. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Fertilidad

Según los hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede reducir la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo (ver "TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA").

Potencial reproductivo

En distintos estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos se evidenció toxicidad embriofetal incluyendo malformaciones. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tofacitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Tofacitinib en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con Tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla.

Uso en pacientes diabéticos

Debido a que en esta población en general hay una mayor incidencia de infecciones se debe tener precaución al administrar Tofacitinib en pacientes con diabetes *mellitus*.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de **Tolvar** se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C (ver "POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de **Tolvar** se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (ver "POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No ha sido evaluado el uso de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea y valores iniciales de *clearance* de creatinina (estimados por la ecuación de Cockcroft-Gaut) menores a 40 ml/min.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

La proporción de pacientes que recibieron Tofacitinib durante 3 meses y debieron suspender el tratamiento por cualquier reacción adversa fue del 4% para los pacientes que recibieron Tofacitinib y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

La frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los pacientes que recibieron durante 3 meses Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con Tofacitinib fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis e infecciones de las vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Se observaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 3 meses 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Se observaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 12 meses 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron durante 12 meses 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, *herpes zóster* e infección de las vías urinarias (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Tuberculosis

Durante 3 meses de tratamiento con Tofacitinib, no se observó tuberculosis en los pacientes que recibieron Tofacitinib o placebo en cualquier nivel de dosis. Se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día tratados en ambos casos durante 12 meses. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día. También se observaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Al considerarse 3 meses de tratamiento, no se observaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron Tofacitinib o placebo.

Al considerarse 12 meses de tratamiento, se evidenciaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día.

La mediana de la exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Tumores malignos

Al considerarse 3 meses de tratamiento, se observaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg ó 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Al considerarse 12 meses de tratamiento, se observaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de Tofacitinib dos veces al día, la diferencia del índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de Tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de Tofacitinib dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el periodo de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma y melanoma maligno (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pruebas de laboratorio

Linfopenia

Se evidenciaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Neutropenia

Se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg Tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En los pacientes tratados a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron similares (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pruebas de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3 x LSN) en los pacientes tratados con Tofacitinib. En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad concomitante, suspensión de Tofacitinib o reducción de la dosis de Tofacitinib, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

Con Tofacitinib como monoterapia durante 3 meses, no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa

(AST) entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Con Tofacitinib asociado con drogas modificadores de la artritis reumatoidea durante 3 meses, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3 x LSN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, se observaron elevaciones de AST superiores a 3 x LSN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3 x LSN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2 x LSN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Lípidos

Se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición:

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo que recibió 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y un 19% en el grupo que recibió 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó un 10% en el grupo que recibió 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y un 12% en el grupo que recibió 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.
- La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con Tofacitinib.

Las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron similares.

Creatinina sérica

Se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en la creatinina sérica con el tratamiento con Tofacitinib. La media del aumento en la creatinina sérica fue $<0,1$ mg/dl a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con Tofacitinib debido a un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Placebo

Diarrea	4,0	2,9	2,3
Nasofaringitis	3,8	2,8	2,8
Infección de las vías respiratorias superiores	4,5	3,8	3,3
Dolor de cabeza	4,3	3,4	2,1
Hipertensión	1,6	2,3	1,1

A continuación se indican otras reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.
- Infecciones e infestaciones: diverticulitis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad pulmonar intersticial (en algunos casos fatales).
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas.
- Trastornos hepato biliares: esteatosis hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, eritema, prurito.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.
- Neoplasias benignas, malignas o inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ninguna experiencia con sobredosis de Tofacitinib.

Tratamiento o manejo de la sobredosis

Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta 100 mg en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimine dentro de las 24 horas.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea vigilado por signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que presentan reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **TOLVAR** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



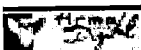
APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

17



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Tolvar
Tofacitinib 5 mg


Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg.
Excipientes: Lactosa 62 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg; Opadry II YS-30-18056 White (*1) 9 mg; Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) 1 mg.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White esta compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear esta compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

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 Nro.

△ Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

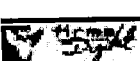
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

1

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.





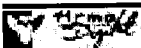
APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

3



PROYECTO DE RÓTULO

Tolvar **Tofacitinib 5 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Tofacitinib (como Tofacitinib Citrato) 5 mg.
Excipientes: Lactosa 62 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 6 mg; Estearato de Magnesio 2 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 200 mg; Opadry II YS-30-18056 White (*1) 9 mg; Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) 1 mg.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White esta compuesto por Lactosa; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear esta compuesto por Hipromelosa; Maltodextrina; Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

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 Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

1

Nota: Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

3

11 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 131

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

CERTIFICADO N° 58596

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000247-16-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,07 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

650326

Buenos Aires, 09 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 131

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58596

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TOLVAR

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,07 mg

Excipiente (s)

LACTOSA 62 mg NÚCLEO 1
CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 200 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 3,6 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 3,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,9 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,9 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 0,63 mg CUBIERTA 2
MALTODEXTRINA 0,27 mg CUBIERTA 2
TRIACETINA 0,1 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10, 15, 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CON: 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 3 BLISTERS DE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASES DE USO HOSPITALARIO: 50 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 100 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 25 BLISTERS DE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 BLISTERS DE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tolvar está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) no biológicos. Tolvar no debe utilizarse en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 565/671
 (C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000247-16-4



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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