



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

Disposición

Número: DI-2021-2379-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 29 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000052-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000052-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TRB PHARMA 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, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TRB PHARMA 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 KLAXON 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 TRB PHARMA 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_VERSION03.PDF / 0 - 11/11/2020 14:25:45, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 11/11/2020 14:25:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 11/11/2020 14:25:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 11/11/2020 14:25:45 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TRB PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 18/02/2021 10:49:03 aprobado.

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

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

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

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000052-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.29 11:59:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.29 11:59:42 -03:00

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Información para paciente

**KLAXON
TOFACITINIB 5 MG**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

“Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica”, u otra condición de venta, según corresponda.

Fórmula cualitativa:

Cada comprimido recubierto de **KLAXON** contiene:

Tofacitinib Citrato (equivalente a 5,000 mg de Tofacitinib) 8,078 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II blanco*

*Contenido de Opadry II blanco: Alcohol polivinílico, Talco, Dióxido de titanio, Polietilenglicol.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es lo más importante que yo debería saber del producto **KLAXON**
2. ¿Qué es **KLAXON** y para qué se utiliza?
3. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **KLAXON** ?
4. ¿Cómo tomar **KLAXON** ?
5. Posibles efectos adversos
6. Conservación de **KLAXON**
7. Información adicional

1. ¿Qué es lo más importante que yo debería saber del producto **KLAXON**?

- Infecciones serias:

Tofacitinib es un medicamento que afecta el sistema inmunitario.

Tofacitinib puede reducir la capacidad del Sistema Inmunitario para combatir las infecciones.

Algunas personas pueden contraer infecciones serias mientras toman Tofacitinib, como tuberculosis e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden esparcir por todo el organismo.

Algunas personas murieron debido a estas infecciones.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

Su médico debe realizarle una prueba de detección de tuberculosis antes de iniciar y durante el tratamiento con Tofacitinib.

Su médico debe controlar atentamente para detectar signos y síntomas de infección por tuberculosis durante el tratamiento con Tofacitinib.

No debe empezar a tomar Tofacitinib si tiene algún tipo de infección salvo que su médico le diga que está bien que lo haga. Puede tener un riesgo mayor de presentar herpes zoster.

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib debe informar a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene síntomas de infección, como:
- Fiebre, sudoración, o escalofríos:
- Dolor muscular
- Tos
- Dificultad para respirar
- Expectoración de flemas amarillentas, verdosas o con sangre
- Pérdida de peso
- Sensación de calor en la piel, enrojecimiento, dolor cutáneo o ampollas en el cuerpo
- Diarrea o dolor en el estómago
- Sensación de ardor al orinar o necesidad de orinar con más frecuencia de lo normal;
- Sensación de mucho cansancio
- Está recibiendo tratamiento por una infección
- Contrae muchas infecciones tiene infecciones que regresan continuamente.
- Tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas elecciones tienen s probabilidades de contraer infecciones
- Tiene tuberculosis, o ha estado en contacto directo con alguien que tiene tuberculosis.
- Tiene o tuvo hepatitis B o C

Después de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de infección. Tofacitinib puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o empeorar una infección que Ud. tenga.

- Cáncer y problemas del sistema inmunitario:

Tofacitinib puede aumentar su riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona su sistema inmunitario.

Los pacientes que toman Tofacitinib pueden presentar linfoma y otros tipos de cáncer, como cáncer de piel. Debe informar a su médico si tuvo algún tipo de cáncer.

Algunas personas que tomaron Tofacitinib con otros medicamentos indicados para evitar el rechazo de órgano después de un trasplante renal tuvieron problemas con el crecimiento descontrolado de glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus Epstein Barr).

- Úlceras o perforaciones en el estómago o intestino

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

Debe informar a su médico si tu diverticulitis (inflamación de partes del intestino grueso o úlceras en el estómago o intestino. Algunas personas que toman Tofacitinib pueden presentar úlceras en el estómago o el intestino. Esto sucede con mayor frecuencia en personas que también toman antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides o metotrexato.

Debe informar a su médico de inmediato si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparecen, y algún cambio en los hábitos Intestinales.

- Cambios en determinados resultados de los análisis de laboratorio clínico.

Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de que empiece a recibir Tofacitinib y mientras recibe Tofacitinib a fin de controlar la aparición de los siguientes efectos secundarios:

Cambios en los recuentos de linfocitos. Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.

Recuentos bajos de neutrófilos. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.

Recuento bajo de glóbulos rojos. Esto podría significar que tiene anemia, que lo hace sentir débil y cansado.

Su médico debe controlar de manera rutinaria determinadas pruebas hepáticas.

No debe recibir Tofacitinib si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos o glóbulos rojos son demasiado bajos o si los valores de sus pruebas hepáticas son demasiado altas.

Su médico puede interrumpir su tratamiento con Tofacitinib por un tiempo si es necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También podría tener cambios en otros análisis clínicos, como sus niveles de colesterol en sangre. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar sus niveles de colesterol entre 4 y semanas después de que haya empezado a recibir Tofacitinib y luego, según sea necesario. Es importante tener niveles de colesterol normales para mantener la buena salud del corazón

2. ¿Qué es KLAXON y para qué se utiliza?

KLAXON es un medicamento que contiene el principio activo tofacitinib.

KLAXON se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa

Artritis reumatoide

KLAXON se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

KLAXON se utiliza en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis reumatoide no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. **KLAXON** 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 **KLAXON** 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

KLAXON se utiliza para tratar una afección llamada artritis psoriásica. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero se le administrará otro medicamento para tratar su artritis psoriásica. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera el medicamento, se le puede administrar **KLAXON** para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

KLAXON 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. **KLAXON** 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 KLAXON?

No tome KLAXON :

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

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **KLAXON**:

- si cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, aparición de flemas o cambios en las flemas, pérdida de peso, piel caliente, roja o dolorida o llagas en el cuerpo, dificultad o dolor al tragar, diarrea o dolor de estómago, ardor al orinar u orina con más frecuencia de lo normal, o se siente muy cansado
- si padece alguna enfermedad que aumente la probabilidad de infección (por ejemplo, diabetes, VIH/SIDA o un sistema inmunitario débil)
- si padece algún tipo de infección, está recibiendo tratamiento para alguna infección, o si padece infecciones que vuelven a aparecer. Informe a su médico inmediatamente si no se siente bien. **KLAXON** puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

- si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con **KLAXON** y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento
- si padece alguna enfermedad del pulmón crónica
- si tiene problemas en el hígado
- si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando **KLAXON**. Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con **KLAXON** y mientras esté tomando **KLAXON**
- si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. **KLAXON** 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 **KLAXON**. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **KLAXON**, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con **KLAXON**
- si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando **KLAXON** si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos (ver sección 4)
- si tiene problemas renales
- si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma **KLAXON**. Antes de comenzar a tomar **KLAXON**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto.

Pruebas adicionales de control

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes asiáticos

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

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

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

Niños y adolescentes.

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

Otros medicamentos y KLAXON

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

KLAXON puede tomarse junto a metotrexato o solo en algunos casos cuando se tome para tratar la artritis reumatoide. En general los efectos adversos son menores si **KLAXON** se toma solo para tratar la artritis reumatoide.

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

- antibióticos como 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 **KLAXON** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral, la interleucina-17, la interleucina-12/interleucina-23, los antagonistas de las integrinas y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de **KLAXON** con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

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

KLAXON contiene lactosa

KLAXON 5 mg comprimidos recubiertos contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar KLAXON?

Este medicamento se lo ha facilitado y supervisado un médico especialista que sabe cómo tratar su enfermedad.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

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

Colitis ulcerosa

- La dosis recomendada es de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir extender el tratamiento inicial de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día otras 8 semanas más (16 semanas en total), seguido de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir suspender **KLAXON** si **KLAXON** no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.
- En el caso de pacientes que habían tomado previamente medicamentos biológicos para tratar la colitis ulcerosa (como los que bloquean la actividad del factor de necrosis tumoral en el cuerpo) y dichos medicamentos no funcionaron, el médico puede decidir continuar con una administración de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día. Su médico le dirá si esto le aplica a usted.
- Si el mantenimiento de **KLAXON** 5 mg dos veces al día no le ha funcionado, su médico puede decidir aumentar la dosis a 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día.
- Si se interrumpe su tratamiento, su médico puede decidir reiniciarlo.

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

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

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

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

Si tomó más KLAXON del que debe

Si tomó más comprimidos de los que debe, informe **inmediatamente** a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar KLAXON

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

Si interrumpe el tratamiento con KLAXON

No deje de tomar **KLAXON** sin consultarlo con su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

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

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen

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

Los signos de reacciones alérgicas (raras) incluyen

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

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

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal
- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Información para paciente

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, 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 del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol, aumento de peso, deshidratación, desgarro muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): infección de la sangre (sepsis), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): tuberculosis que afecta al cerebro y a la médula espinal, meningitis.

5. Conservación de KLAXON

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos muestran signos visibles de deterioro (por ejemplo, están partidos o descoloridos).

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Información para paciente

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Presentación

KLAXON 5 mg: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos Y 180 Comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de **KLAXON**, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañado.

Ud. Puede tomar **KLAXON** hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome **KLAXON** luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en Plaza 939, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación

Certificado N° XXXXX



FIANDRINO Telma Marcela
CUIL 2721655525



ROMANENGHI María Julieta
CUIL 27247279828



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



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

Informe firma conjunta

Número: IF-2021-10145072-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Febrero de 2021

Referencia: EX-2021-02559791- -APN-DERM#ANMAT

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX2021-02559791-

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: KLAXON

Lab.: TRB PHARMA S.A.

Cítese al laboratorio a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de KLAXON/TOFACITINIB Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 3 de febrero de 2021

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de presentado por expediente EX2021-02559791- de (orden 8) fs.:1-19 y 55-61, con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: KLAXON

Ingrediente farmacéutico activo: TOFACITINIB

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: TRB PHARMA S.A.

Nº Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos.

Indicación propuesta: Según expediente: 1-47-2000-052-20-1

Concentración/es: 5 mg.

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina

Vía de administración: via oral

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda / embolia pulmonar)
- Infecciones serias y otras importantes.
- Reactivación del herpes zoster.
- Disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.
- Disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.
- Disminución de los niveles de hemoglobina y anemia.
- Elevaciones de los lípidos e hiperlipidemia.
- Cáncer de piel no melanoma.
- Elevación de las transaminasas y potencial daño hepático inducido por la droga.

Riesgos potenciales importantes

Sobredosis

Transmisión de agentes infecciosos

Uso fuera de prospecto

Uso ilegal

- Tumores malignos.
- Riesgo cardiovascular.
- Perforación gastrointestinal.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Incremento de la inmunosupresión cuando se utiliza en asociación con biológicos e inmunosupresores, incluyendo agentes que reducen los linfocitos B.
- Incremento del riesgo de eventos adversos cuando tofacitinib se administra en combinación con MTX en pacientes con AR o APs.
- Infección viral primaria luego de vacunación a virus vivo.
- Incremento de la exposición a tofacitinib cuando se lo co-administra con inhibidores de la CYP3A4 y CYP2C19.
- Uso off-label incluyendo niños con JIA o EII.
- Mayor incidencia y gravedad de los eventos adversos en ancianos.
- Mortalidad (todas las causas)

Información faltante

Actualización epidemiológica

Estudios postcomercialización

- Efectos sobre el embarazo y el feto.
- Uso durante la lactancia.
- Efectos sobre la eficacia de la vacunación y uso de vacunas a virus vivos/ atenuados.
- Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

- Uso en pacientes con e insuficiencia renal moderada o grave.
- Uso en pacientes con evidencia de infección por hepatitis B o C.
- Uso en pacientes con elevación de las transaminasas.
- Uso en pacientes con tumores malignos.

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

Gestion de notificaciones espontaneas, presentacion de IPAS, revision de bibliografia cientifica nacional e internacional.

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

COMENTARIO:

Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 3 de febrero de 2021

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.03 21:41:51 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.03 22:01:58 -03:00

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.04 16:36:02 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Analista técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



FIANDRINO Telma Marcela
CUIL 2721655525



ROMANENGHI María Julieta
CUIL 27247279828



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.04 16:36:03 -03:00

KLAXON
TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

KLAXON
TOFACITINIB 5 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **Klaxon** contiene:

Tofacitinib Citrato (equivalente a 5,000 mg de Tofacitinib)	8,078 mg
Celulosa microcristalina	122,615 mg
Lactosa monohidrato	61,307 mg
Croscarmelosa sódica	6,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Opadry II blanco*	6,000 mg

*Contenido de Opadry II blanco: Alcohol polivinílico 2,400 mg, Talco 0,888 mg, Dióxido de titanio 1,500 mg, Polietilenglicol 1,212 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).

Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide 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 no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Tofacitinib está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de Tofacitinib en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

TOFACITINIB es la sal de citrato de tofacitinib, un inhibidor de las JAK.

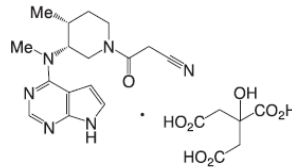
El citrato de tofacitinib es un polvo blanco a blanquecino con los siguientes nombres químicos: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-piroló [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-β-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-piroló[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es 2,9 mg/mL.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

El citrato de Tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de Tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de Tofacitinib es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). 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 la hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización a través de emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones de JAK2/JAK2 con IC_{50} 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 dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales 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 resuelven después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis 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 reumatoide fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de Tofacitinib no cambian 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.

Se observaron cambios similares en células T. Células B y CRP en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas totales en suero no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

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 ~3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

obtienen concentraciones en estado estacionario en 24 - 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de 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 AUC mientras que la $C_{máx}$ se vio reducida en un 32%. En los estudios clínicos, TOFACITINIB se administró sin importar las comidas.

Distribución

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

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de 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 reumatoide

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes con artritis reumatoide no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, depuración creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico ($C_{máx}$) y concentraciones valle ($C_{mín}$) 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 AUC de tofacitinib es de aproximadamente un 27%.

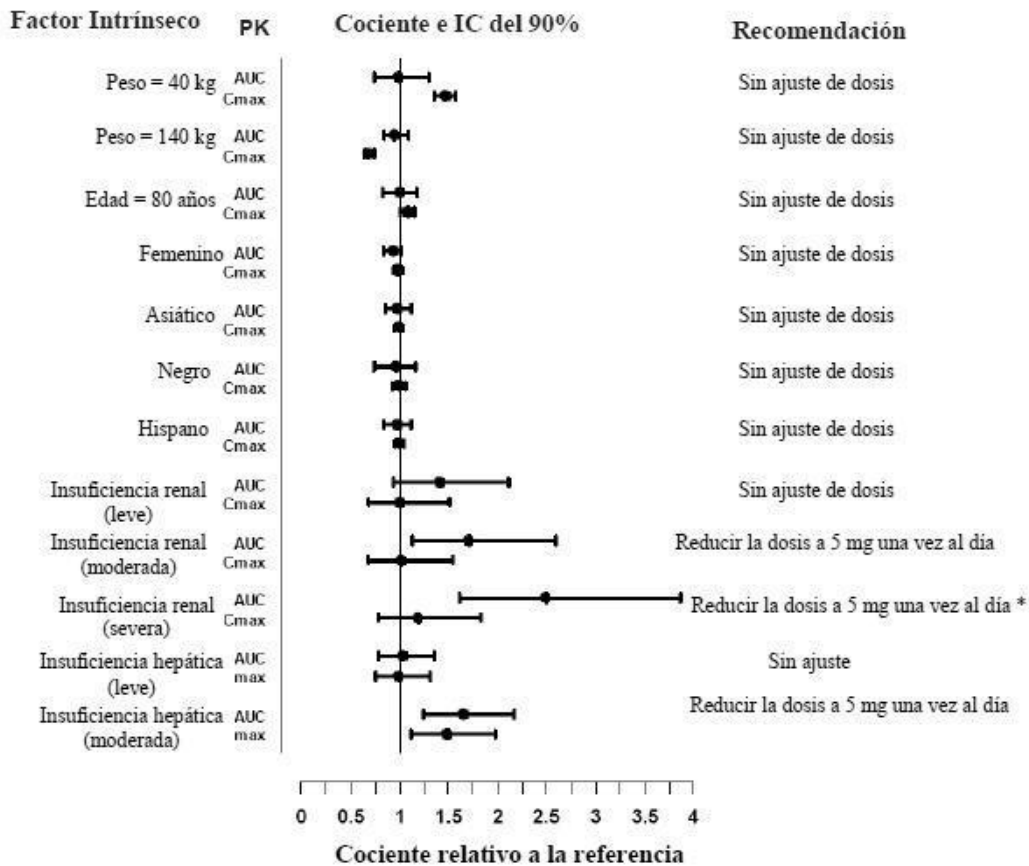
Farmacocinética en pacientes con artritis psoriásica activa

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa fueron consistentes con los resultados de los pacientes con artritis reumatoide.

Poblaciones específicas

La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



* No se necesitan dosis complementarias en los pacientes después de la diálisis

Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de deterioro renal y hepático son sujetos con función renal y hepática normal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de Tofacitinib 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 80 veces la C_{max} 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 no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con Tofacitinib.

Estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los más importantes metabolizadores de fármacos en humanos; 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día.

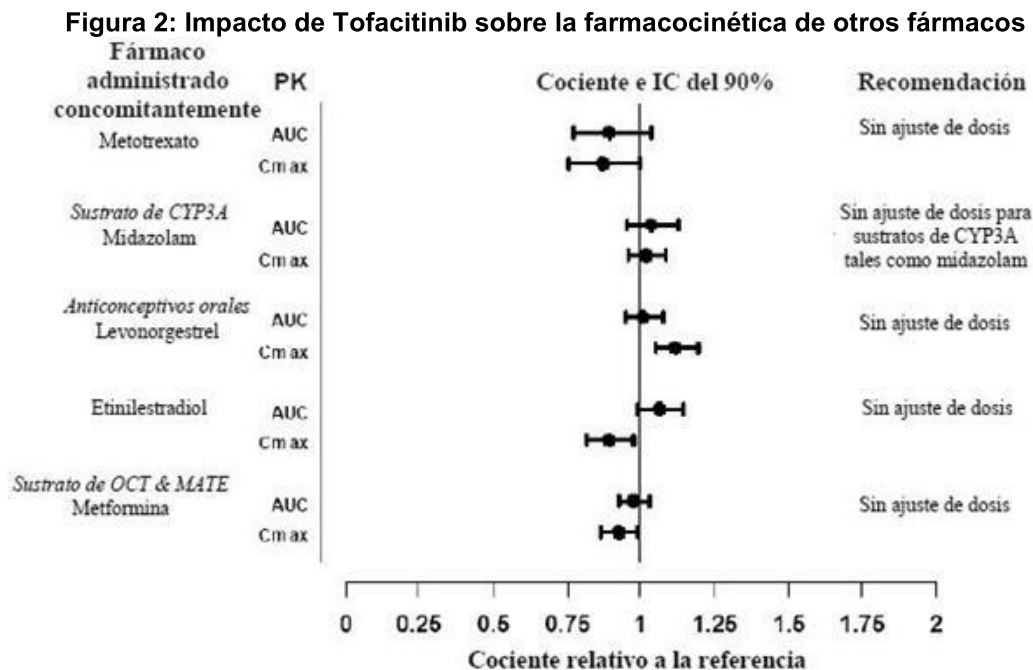
KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En pacientes con artritis reumatoide, 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 reumatoide. Por lo tanto, la administración concomitante con TOFACITINIB no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide.

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.

La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de TOFACITINIB.

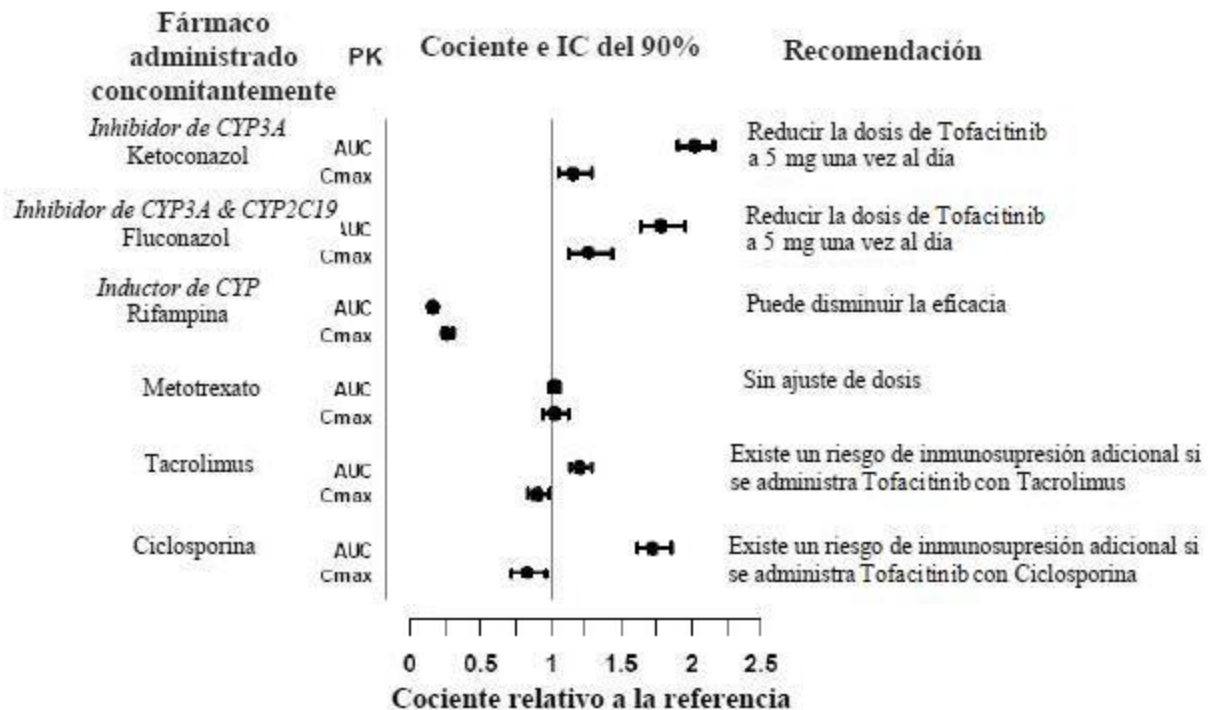


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

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. La Figura 3 indica las recomendaciones posológicas para la administración de TOFACITINIB con inhibidores o inductores de CYP.

Figura 3: Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Tofacitinib.



Nota: El grupo de referencia es la administración de Tofacitinib como único agente

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición de tofacitinib produjo linfomas a niveles de aproximadamente 6 veces la dosis en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día). No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis en humanos (sobre una 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 de 2 años en ratas. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la dosis en humanos (sobre una 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 dosis en humanos sobre una 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 ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

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 la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en humanos (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 dosis en humanos (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 AUC 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 Y FORMA DE ADMINISTRACION

Tofacitinib se administra en forma oral con o sin alimentos.

Dosis en Artritis reumatoide

Tofacitinib puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). La dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.

Dosis en artritis psoriásica

La dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día, usado concomitantemente con DMARDS no biológicos.

La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiada en artritis psoriásica.

Colitis ulcerosa

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

En algunos pacientes, como aquellos en los que ha fracasado el tratamiento previo con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF, por sus siglas en inglés), se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día como mantenimiento a fin de mantener el beneficio terapéutico.

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

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

Reinicio de tratamiento en CU

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día.

Modificaciones de las dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Tablas 1, 2 y 3 a continuación)

- Se recomienda que Tofacitinib no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 1000 células/mm³ o en quienes tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.
- Se recomienda una interrupción de la dosis para el abordaje de linfopenia, neutropenia y anemia (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
- Evite administrar Tofacitinib si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la infección esté controlada.

Modificaciones de la dosis debidas a Interacciones medicamentosas

La dosis de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día en los pacientes que:

- 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).

Coadministración de inductores potentes del CYP3A4 (por ej. rifampicina) con Tofacitinib puede resultar en una pérdida o una respuesta clínica reducida al Tofacitinib. No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 con Tofacitinib.

Modificaciones de la dosis en Pacientes con Deterioro Renal o Hepático

La dosis de TOFACITINIB debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes:

- con insuficiencia renal moderada o severa,
- con deterioro hepático moderado.

No se recomienda la administración de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Tabla 1: Ajuste de la dosis para linfopenia

Bajo recuento de leucocitos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 500	Mantener la dosis
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tofacitinib

Tabla 2: Ajuste de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	Mantener la dosis

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	Para constantes disminuciones en este rango, suspender la dosis hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000 Reiniciar el tratamiento con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tofacitinib

Tabla 3: Ajuste de la dosis para anemia

Valores bajos de hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (g/dL)	Recomendación
Menor o igual a una disminución de 2 g/dL y mayor o igual a 9,0 g/dL	Mantener la dosis
Mayor a una disminución de 2 g/dL o menor a 8,0 g/dL (confirmado por prueba repetida)	Interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

CONTRAINDICACIONES

El uso de Tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de este medicamento.

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

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia

ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y TUMORES MALIGNOS

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con Tofacitinib poseen alto riesgo de presentar infecciones que puedan requerir hospitalización o producir la muerte (ver a continuación en Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección seria, suspender Tofacitinib hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- **Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extra pulmonar. Antes de usar Tofacitinib y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes del Tofacitinib.**
- **Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales (incluyendo Herpes zoster) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.**

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento (ver a continuación)

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha observado trastornos linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes (ver a continuación).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes 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. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de Tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidérmico, 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 que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo coccidioidomicosis).

Evite administrar Tofacitinib en pacientes con una infección grave 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 Tofacitinib. Se debe suspender el tratamiento con Tofacitinib si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con Tofacitinib debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Los criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia se discuten en Modificaciones de la dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Posología y Método de Administración).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de Tofacitinib.

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede 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 de cerca a los pacientes por 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 Tofacitinib.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C. La detección del virus de hepatitis debe realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con Tofacitinib. El riesgo de herpes zóster se incrementa en pacientes tratados con Tofacitinib y parece ser mayor en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios de Tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un tumor maligno conocido diferente a cáncer de piel de no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratado con éxito o cuando se considere continuar con Tofacitinib en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron tumores malignos en los estudios clínicos de Tofacitinib (ver Reacciones Adversas).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoide, se diagnosticaron 11 tumores sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron Tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 tumores sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron tumores sólidos y linfomas en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Tofacitinib.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En los 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 tumores malignos, excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés) en 474 pacientes que recibieron Tofacitinib más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con Tofacitinib.

En los estudios controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal de-novo, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con Tofacitinib (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con Tofacitinib realizados en pacientes con artritis reumatoide, 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).

Anomalías de laboratorio

Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto 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 Tofacitinib en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³. Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos.

Neutropenia

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

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

Evitar el inicio del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de Tofacitinib hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presentan un ANC 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. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de ANC.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con Tofacitinib en los pacientes que presenten 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. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina.

Elevación de las Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios 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 Tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevación de los 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 y mortalidad. Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con Tofacitinib. Abordar a los pacientes según los lineamientos clínicos [por ejemplo, el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evite la administración de vacunas vivas concomitantemente con Tofacitinib. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zóster, 16 días después de la vacunación con la vacuna viva atenuada y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES.

Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) (*ver Posología y Modo de Administración*).

Inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores potentes CYP2C19

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con medicamentos que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (*ver Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

Inductores potentes del CYP3A4

La exposición de tofacitinib se ve disminuida cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) (*ver Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

Fármacos inmunosupresores

Existe un riesgo de inmunosupresión agregada cuando se Tofacitinib se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de Tofacitinib con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoide. No se recomienda la administración de Tofacitinib en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Tofacitinib en mujeres embarazadas. El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

En base a estudios animales, Tofacitinib tiene potencial de afectar el desarrollo del feto. Se ha observado efectos feticidas y teratogénicos en ratas y conejos cuando se administró tofacitinib durante la organogénesis con exposiciones múltiples de 146 y 13 veces respectivamente, la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (*ver Datos*). Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, tofacitinib dio como resultado reducción en el tamaño de la camada viva, supervivencia postnatal y pesos de las crías, con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día.

DATOS

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Datos en humanos

En un programa de desarrollo clínico en artritis reumatoide, se reportaron defectos congénitos y abortos espontáneos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). 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; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

Lactancia

No se sabe si Tofacitinib se excreta en la leche materna humana. Además, no hay datos para evaluar los efectos de la droga en el lactante. Sin embargo, tofacitinib se excretó en la leche de ratas, en concentraciones más elevadas, que en el suero materno (ver Datos). Las mujeres no deben amamantar mientras son tratadas con Tofacitinib. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o Tofacitinib.

Datos

Datos en humanos

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

No existen estudios adecuados y bien controlados, sobre el uso de Tofacitinib durante la lactancia.

Datos en animales

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones en la leche de tofacitinib en el tiempo, fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente dos veces más altas en la leche en relación con el suero materno, en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se observó toxicidad embrionaria, incluyendo malformaciones (ver Uso en poblaciones específicas).

Las mujeres con potencial de reproducción deben ser advertidas de usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tofacitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis. Aconseje a las mujeres que se pongan en contacto con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha embarazo, durante el tratamiento con Tofacitinib.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección sería 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 diabéticos

Existe una alta incidencia de infecciones en la población diabética en general; por lo tanto se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada tratados con Tofacitinib tuvieron niveles mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con Tofacitinib con función hepática normal (ver *Farmacología Clínica*). Los niveles sanguíneos más elevados pueden incrementar el riesgo de algunas reacciones adversas, por lo tanto, se debe reducir la dosis de Tofacitinib a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*).

No se ha estudiado Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda la administración de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Tofacitinib en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con Tofacitinib tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con Tofacitinib con función renal normal; por lo tanto, la dosis de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (*ver Posología y Modo de Administración*). En los ensayos clínicos, no se evaluó Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide con valores basales de depuración de creatinina (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) menores a 40 mL/min. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos publicados

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Artritis reumatoide

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.

Los siguientes datos incluyen dos estudios de Fase 2 y cinco estudios de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg dos veces al día en monoterapia, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg dos veces al día en combinación con DMARD (incluso metotrexato) y placebo. Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indicaban que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con TOFACITINIB en el Mes 3 o Mes 6 ya sea según la respuesta del paciente (basado en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, algunos análisis que se indican a continuación incluyen pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente de placebo a Tofacitinib en ambos grupos de placebo y Tofacitinib de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y Tofacitinib se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de Tofacitinib según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron Tofacitinib y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Infecciones generales

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 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 la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 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. Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 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 -0,1 (-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 los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, 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. 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 informaron 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 *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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*).

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Tumores malignos

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 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 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.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 período 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*).

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar 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

En los estudios clínicos controlados, las 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 de 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 la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (*ver Advertencias y Precauciones*).

Elevación de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) 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 DMARD concomitante, suspensión de Tofacitinib o reducción de la dosis de Tofacitinib, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. En los estudios controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN 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. En estos estudios, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN 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 3x ULN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación de los Lípidos

En los estudios clínicos controlados 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 en los estudios clínicos controlados:

- 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.

En un estudio clínico controlado, 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 congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de la Creatinina sérica

En los estudios clínicos controlados 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 en el análisis de seguridad agrupado de 12 meses. 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 al criterio de suspensión especificado en el protocolo que indicaba un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 4 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 DMARD.

Tabla 4: 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 DMARD (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo.

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

	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	3,4	2,1
Dolor de cabeza	4,3	3,4	2,1
Hipertensión	1,6	2,3	1,1

* La dosis recomendada de Tofacitinib es de 5 mg diarios.

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 intersticial pulmonar (a veces fatal).

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 y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento con Metotrexato: El Estudio VI fue un ensayo clínico controlado con activo en pacientes sin tratamiento con metotrexato (ver Estudios Clínicos). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Artritis psoriásica

Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día se estudiaron en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El estudio publicado, PsA-I, tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de TNF (anti-TNF). El estudio incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período de 3 meses controlado con placebo.

En estos ensayos combinados se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (la mayoría recibió Metotrexato). La población de estudio aleatorizada y tratada con Tofacitinib incluyó 9,5% de pacientes de 65 años o más y 13,9% de pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratada con Tofacitinib fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

SOBREDOSIFICACIÓN.

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos. 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 inclusive en voluntarios sanos, indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada, sea eliminada 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 a los Centros de Toxicología:

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar Tofacitinib a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos y 180 Comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en Plaza 939, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación
Certificado N° XXXXX



FIANDRINO Telma Marcela
CUIL 27216555525



ROMANENGHI María Julieta
CUIL 27247279828



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

KLAXON
TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

KLAXON
TOFACITINIB 5 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de **Klaxon** contiene:

Tofacitinib Citrato (equivalente a 5,000 mg de Tofacitinib)	8,078 mg
Celulosa microcristalina	122,615 mg
Lactosa monohidrato	61,307 mg
Croscarmelosa sódica	6,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Opadry II blanco*	6,000 mg

*Contenido de Opadry II blanco: Alcohol polivinílico 2,400 mg, Talco 0,888 mg, Dióxido de titanio 1,500 mg, Polietilenglicol 1,212 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).

Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide 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 no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Tofacitinib está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de Tofacitinib en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

TOFACITINIB es la sal de citrato de tofacitinib, un inhibidor de las JAK.

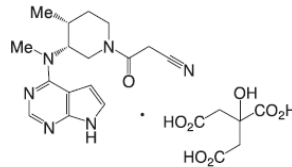
El citrato de tofacitinib es un polvo blanco a blanquecino con los siguientes nombres químicos: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-piroló [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-β-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-piroló[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es 2,9 mg/mL.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

El citrato de Tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de Tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de Tofacitinib es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). 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 la hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización a través de emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones de JAK2/JAK2 con IC_{50} 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 dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales 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 resuelven después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis 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 reumatoide fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de Tofacitinib no cambian 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.

Se observaron cambios similares en células T. Células B y CRP en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas totales en suero no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

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 ~3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

obtienen concentraciones en estado estacionario en 24 - 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de 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 AUC mientras que la $C_{máx}$ se vio reducida en un 32%. En los estudios clínicos, TOFACITINIB se administró sin importar las comidas.

Distribución

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

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de 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 reumatoide

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes con artritis reumatoide no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, depuración creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico ($C_{máx}$) y concentraciones valle ($C_{mín}$) 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 AUC de tofacitinib es de aproximadamente un 27%.

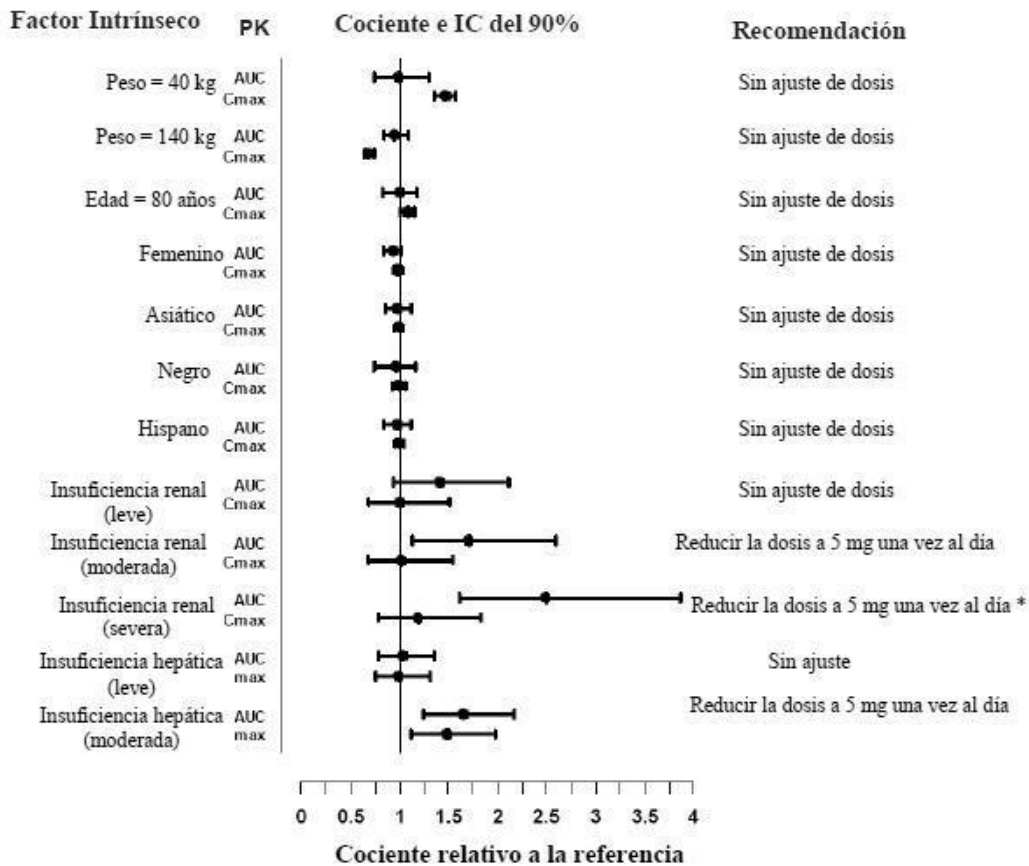
Farmacocinética en pacientes con artritis psoriásica activa

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con artritis psoriásica activa fueron consistentes con los resultados de los pacientes con artritis reumatoide.

Poblaciones específicas

La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



* No se necesitan dosis complementarias en los pacientes después de la diálisis

Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de deterioro renal y hepático son sujetos con función renal y hepática normal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de Tofacitinib 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 80 veces la C_{max} 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 no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con Tofacitinib.

Estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los más importantes metabolizadores de fármacos en humanos; 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día.

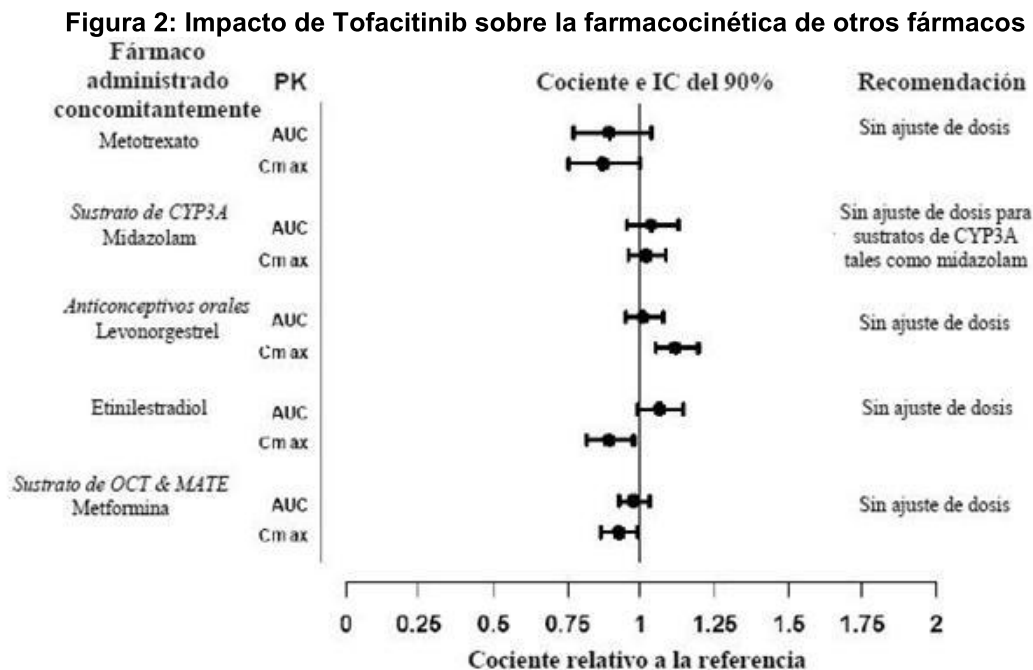
KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En pacientes con artritis reumatoide, 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 reumatoide. Por lo tanto, la administración concomitante con TOFACITINIB no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide.

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.

La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de TOFACITINIB.

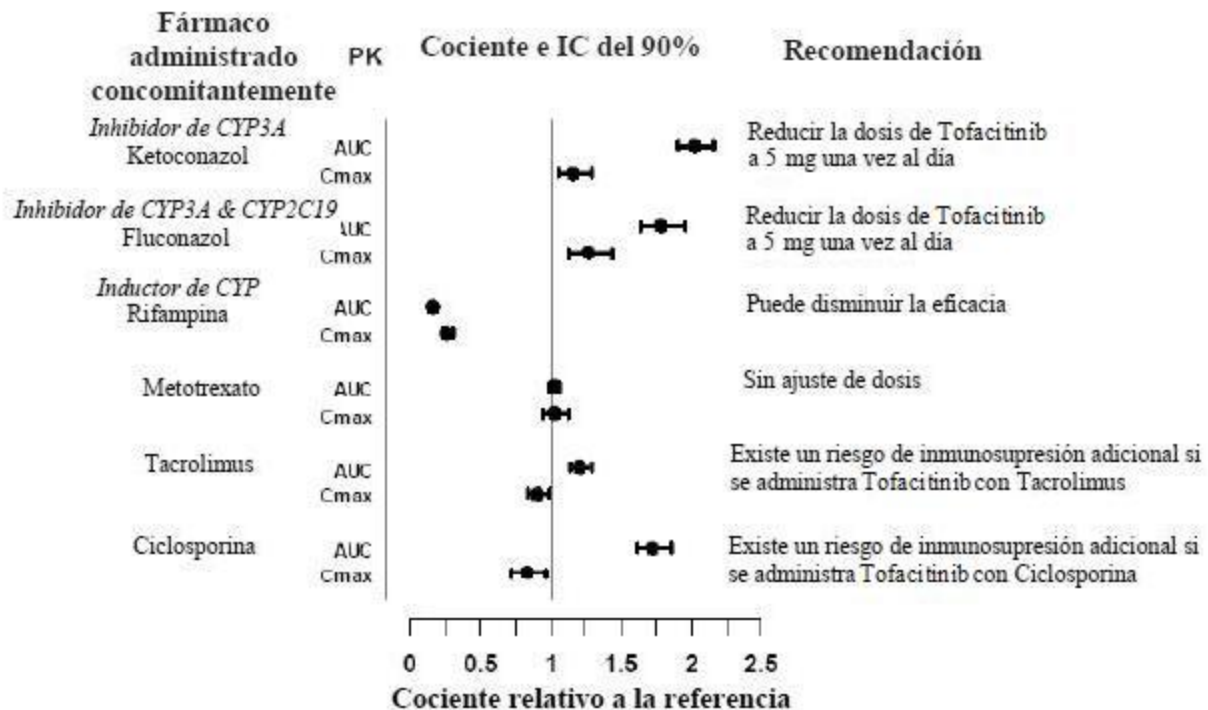


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

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. La Figura 3 indica las recomendaciones posológicas para la administración de TOFACITINIB con inhibidores o inductores de CYP.

Figura 3: Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Tofacitinib.



Nota: El grupo de referencia es la administración de Tofacitinib como único agente

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición de tofacitinib produjo linfomas a niveles de aproximadamente 6 veces la dosis en humanos (sobre una base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día). No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis en humanos (sobre una 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 de 2 años en ratas. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la dosis en humanos (sobre una 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 dosis en humanos sobre una 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 ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

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 la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en humanos (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 dosis en humanos (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 AUC 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 Y FORMA DE ADMINISTRACION

Tofacitinib se administra en forma oral con o sin alimentos.

Dosis en Artritis reumatoide

Tofacitinib puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). La dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.

Dosis en artritis psoriásica

La dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día, usado concomitantemente con DMARDS no biológicos.

La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiada en artritis psoriásica.

Colitis ulcerosa

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

En algunos pacientes, como aquellos en los que ha fracasado el tratamiento previo con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF, por sus siglas en inglés), se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día como mantenimiento a fin de mantener el beneficio terapéutico.

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

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

Reinicio de tratamiento en CU

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con tofacitinib 10 mg (dos comprimidos de 5 mg a la vez) dos veces al día. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día.

Modificaciones de las dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Tablas 1, 2 y 3 a continuación)

- Se recomienda que Tofacitinib no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 1000 células/mm³ o en quienes tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.
- Se recomienda una interrupción de la dosis para el abordaje de linfopenia, neutropenia y anemia (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
- Evite administrar Tofacitinib si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la infección esté controlada.

Modificaciones de la dosis debidas a Interacciones medicamentosas

La dosis de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día en los pacientes que:

- 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).

Coadministración de inductores potentes del CYP3A4 (por ej. rifampicina) con Tofacitinib puede resultar en una pérdida o una respuesta clínica reducida al Tofacitinib. No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 con Tofacitinib.

Modificaciones de la dosis en Pacientes con Deterioro Renal o Hepático

La dosis de TOFACITINIB debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes:

- con insuficiencia renal moderada o severa,
- con deterioro hepático moderado.

No se recomienda la administración de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Tabla 1: Ajuste de la dosis para linfopenia

Bajo recuento de leucocitos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 500	Mantener la dosis
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tofacitinib

Tabla 2: Ajuste de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	Mantener la dosis

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	Para constantes disminuciones en este rango, suspender la dosis hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000 Reiniciar el tratamiento con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender Tofacitinib

Tabla 3: Ajuste de la dosis para anemia

Valores bajos de hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (g/dL)	Recomendación
Menor o igual a una disminución de 2 g/dL y mayor o igual a 9,0 g/dL	Mantener la dosis
Mayor a una disminución de 2 g/dL o menor a 8,0 g/dL (confirmado por prueba repetida)	Interrumpir la administración de tofacitinib hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

CONTRAINDICACIONES

El uso de Tofacitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de este medicamento.

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

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar Tofacitinib durante la lactancia

ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y TUMORES MALIGNOS

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con Tofacitinib poseen alto riesgo de presentar infecciones que puedan requerir hospitalización o producir la muerte (ver a continuación en Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección seria, suspender Tofacitinib hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- **Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extra pulmonar. Antes de usar Tofacitinib y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes del Tofacitinib.**
- **Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales (incluyendo Herpes zoster) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.**

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento (ver a continuación)

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha observado trastornos linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes (ver a continuación).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes 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. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de Tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidérmico, 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 que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo coccidioidomicosis).

Evite administrar Tofacitinib en pacientes con una infección grave 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 Tofacitinib. Se debe suspender el tratamiento con Tofacitinib si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con Tofacitinib debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Los criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia se discuten en Modificaciones de la dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Posología y Método de Administración).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de Tofacitinib.

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede 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 de cerca a los pacientes por 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 Tofacitinib.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C. La detección del virus de hepatitis debe realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con Tofacitinib. El riesgo de herpes zóster se incrementa en pacientes tratados con Tofacitinib y parece ser mayor en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios de Tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un tumor maligno conocido diferente a cáncer de piel de no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratado con éxito o cuando se considere continuar con Tofacitinib en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron tumores malignos en los estudios clínicos de Tofacitinib (ver Reacciones Adversas).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoide, se diagnosticaron 11 tumores sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron Tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 tumores sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron tumores sólidos y linfomas en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Tofacitinib.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En los 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 tumores malignos, excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés) en 474 pacientes que recibieron Tofacitinib más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con Tofacitinib.

En los estudios controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal de-novo, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con Tofacitinib (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con Tofacitinib realizados en pacientes con artritis reumatoide, 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).

Anomalías de laboratorio

Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto 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 Tofacitinib en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³. Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos.

Neutropenia

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

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

Evitar el inicio del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de Tofacitinib hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presentan un ANC 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. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de ANC.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con Tofacitinib en los pacientes que presenten 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. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina.

Elevación de las Enzimas hepáticas

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios 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 Tofacitinib hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevación de los 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 y mortalidad. Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con Tofacitinib. Abordar a los pacientes según los lineamientos clínicos [por ejemplo, el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evite la administración de vacunas vivas concomitantemente con Tofacitinib. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zóster, 16 días después de la vacunación con la vacuna viva atenuada y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES.

Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) (*ver Posología y Modo de Administración*).

Inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores potentes CYP2C19

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con medicamentos que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (*ver Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

Inductores potentes del CYP3A4

La exposición de tofacitinib se ve disminuida cuando Tofacitinib se administra concomitantemente con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) (*ver Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

Fármacos inmunosupresores

Existe un riesgo de inmunosupresión agregada cuando se Tofacitinib se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de Tofacitinib con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoide. No se recomienda la administración de Tofacitinib en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Tofacitinib en mujeres embarazadas. El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

En base a estudios animales, Tofacitinib tiene potencial de afectar el desarrollo del feto. Se ha observado efectos feticidas y teratogénicos en ratas y conejos cuando se administró tofacitinib durante la organogénesis con exposiciones múltiples de 146 y 13 veces respectivamente, la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (*ver Datos*). Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, tofacitinib dio como resultado reducción en el tamaño de la camada viva, supervivencia postnatal y pesos de las crías, con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día.

DATOS

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Datos en humanos

En un programa de desarrollo clínico en artritis reumatoide, se reportaron defectos congénitos y abortos espontáneos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). 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; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). 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 en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

Lactancia

No se sabe si Tofacitinib se excreta en la leche materna humana. Además, no hay datos para evaluar los efectos de la droga en el lactante. Sin embargo, tofacitinib se excretó en la leche de ratas, en concentraciones más elevadas, que en el suero materno (ver Datos). Las mujeres no deben amamantar mientras son tratadas con Tofacitinib. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o Tofacitinib.

Datos

Datos en humanos

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

No existen estudios adecuados y bien controlados, sobre el uso de Tofacitinib durante la lactancia.

Datos en animales

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones en la leche de tofacitinib en el tiempo, fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente dos veces más altas en la leche en relación con el suero materno, en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se observó toxicidad embrionaria, incluyendo malformaciones (ver Uso en poblaciones específicas).

Las mujeres con potencial de reproducción deben ser advertidas de usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tofacitinib y durante al menos 4 semanas después de la última dosis. Aconseje a las mujeres que se pongan en contacto con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha embarazo, durante el tratamiento con Tofacitinib.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. 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 diabéticos

Existe una alta incidencia de infecciones en la población diabética en general; por lo tanto se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada tratados con Tofacitinib tuvieron niveles mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con Tofacitinib con función hepática normal (ver *Farmacología Clínica*). Los niveles sanguíneos más elevados pueden incrementar el riesgo de algunas reacciones adversas, por lo tanto, se debe reducir la dosis de Tofacitinib a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*).

No se ha estudiado Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda la administración de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Tofacitinib en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con Tofacitinib tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con Tofacitinib con función renal normal; por lo tanto, la dosis de Tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (*ver Posología y Modo de Administración*). En los ensayos clínicos, no se evaluó Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide con valores basales de depuración de creatinina (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) menores a 40 mL/min. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos publicados

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Artritis reumatoide

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.

Los siguientes datos incluyen dos estudios de Fase 2 y cinco estudios de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg dos veces al día en monoterapia, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg dos veces al día en combinación con DMARD (incluso metotrexato) y placebo. Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indicaban que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con TOFACITINIB en el Mes 3 o Mes 6 ya sea según la respuesta del paciente (basado en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, algunos análisis que se indican a continuación incluyen pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente de placebo a Tofacitinib en ambos grupos de placebo y Tofacitinib de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y Tofacitinib se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de Tofacitinib según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron Tofacitinib y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Infecciones generales

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 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 la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 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. Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 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 -0,1 (-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 los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, 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. 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 informaron 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 *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de Tofacitinib dos veces al día o 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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*).

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

Tumores malignos

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 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 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.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron 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 período 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*).

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar 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

En los estudios clínicos controlados, las 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 de 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 la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (*ver Advertencias y Precauciones*).

Elevación de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) 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 DMARD concomitante, suspensión de Tofacitinib o reducción de la dosis de Tofacitinib, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

KLAXON TOFACITINIB 5 mg

Proyecto de Prospecto

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. En los estudios controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN 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. En estos estudios, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN 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 3x ULN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación de los Lípidos

En los estudios clínicos controlados 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 en los estudios clínicos controlados:

- 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.

En un estudio clínico controlado, 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 congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de la Creatinina sérica

En los estudios clínicos controlados 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 en el análisis de seguridad agrupado de 12 meses. 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 al criterio de suspensión especificado en el protocolo que indicaba un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 4 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 DMARD.

Tabla 4: 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 DMARD (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo.

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

	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	3,4	2,1
Dolor de cabeza	4,3	3,4	2,1
Hipertensión	1,6	2,3	1,1

* La dosis recomendada de Tofacitinib es de 5 mg diarios.

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 intersticial pulmonar (a veces fatal).

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 y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento con Metotrexato: El Estudio VI fue un ensayo clínico controlado con activo en pacientes sin tratamiento con metotrexato (ver Estudios Clínicos). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Artritis psoriásica

Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día se estudiaron en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El estudio publicado, PsA-I, tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de TNF (anti-TNF). El estudio incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período de 3 meses controlado con placebo.

En estos ensayos combinados se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (la mayoría recibió Metotrexato). La población de estudio aleatorizada y tratada con Tofacitinib incluyó 9,5% de pacientes de 65 años o más y 13,9% de pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratada con Tofacitinib fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

SOBREDOSIFICACIÓN.

**KLAXON
TOFACITINIB 5 mg**

Proyecto de Prospecto

Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos. 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 inclusive en voluntarios sanos, indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada, sea eliminada 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 a los Centros de Toxicología:

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar Tofacitinib a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos y 180 Comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en Plaza 939, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación
Certificado N° XXXXX



FIANDRINO Telma Marcela
CUIL 27216555525



ROMANENGHI María Julieta
CUIL 27247279828



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

KLAXON
TOFACITINIB 5 mg
Proyecto de Rótulo Primario

KLAXON
TOFACITINIB 5 MG

Comprimidos recubiertos

KLAXON

TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lote: xxx

Fecha de vencimiento: xxx

TRB PHARMA S.A.


anmat

FIANDRINO Telma Marcela
CUIL 2721655525


anmat

ROMANENGHI María Julieta
CUIL 27247279828


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

31 de marzo de 2021

DISPOSICIÓN N° 2379

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

CERTIFICADO N° 59415

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000052-20-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,078 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

665268



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1070AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



ANEXO

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

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: TRB PHARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7061

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KLAXON

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,078 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 122,615 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 61,307 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
OPADRY II BLANCO 6 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60, 180

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide 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 no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Tofacitinib está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de Tofacitinib 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
TRB PHARMA S.A.	DI-2019-6028-APN-ANMAT#MSYDS	PLAZA 939	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/ 56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TRB PHARMA S.A.	DI-2019-6028-APN-ANMAT#MSYDS	PLAZA 939	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000052-20-1