



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9269-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Noviembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000666-21-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000666-21-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM 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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM 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 ARTROTINIB y nombre/s genérico/s TOFACITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A.

ARTÍCULO 2°.-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 - 03/10/2022 12:21:09, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 03/10/2022 12:21:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 03/10/2022 12:21:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 03/10/2022 12:21:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 03/10/2022 12:21:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 03/10/2022 12:21:09 .

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000666-21-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.11.16 12:05:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Artrotinib®

Tofacitinib 10 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Componente	[mg]
Tofacitinib (como Tofacitinib citrato 16,156 mg)	10,00
Lactosa monohidrato	122,60
Celulosa Microcristalina pH 102	245,24
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de Magnesio	4,00
Opadry II 33G28523*	12,00
Amarillo de Quinolina	0,08

*Composición del Opadry II 33G28523: HPMC 2910 4,80 mg, Dioxido de titanio 3,00 mg, Lactosa Monohidrato 2,52 mg, Macrogol 3350 0,96 mg, Triacetina 0,72 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Artrotinib®

Tofacitinib 5 mg – 10 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Sírvase 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 sólo 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

¿Qué es y para que se utiliza este producto?

Artrotinib® (Tofacitinib) es un medicamento que contiene el principio activo Tofacitinib.

Artrotinib® (Tofacitinib) se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa

Artritis reumatoide

Artrotinib® (Tofacitinib) 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.

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

Se ha demostrado que Artrotinib® (Tofacitinib) 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

Artrotinib® (Tofacitinib) 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 Artrotinib® (Tofacitinib) para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

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

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Artrotinib® (Tofacitinib) y durante el tratamiento?

- ¿Quiénes no deben tomar/usar Artrotinib® (Tofacitinib)?

No tome este medicamento su Ud. padece:

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

- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.
- Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Artrotinib® (Tofacitinib)?

Antes de tomar Artrotinib® (Tofacitinib), dígame a su médico:

- Si usted tiene problemas en hígado, riñón, pulmones
- Si usted tiene otro problema de salud.
- Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si usted está amamantando.

Especialmente, consulte con su médico:

- 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. Artrotinib® (Tofacitinib) puede reducir la capacidad del cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de contraer una nueva infección.
- Si padece o tiene antecedentes de tuberculosis o ha estado en contacto cercano con alguien con tuberculosis. Su médico le realizará una prueba de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Artrotinib® (Tofacitinib) y puede volver a realizarle la prueba durante el tratamiento.
- Si padece alguna enfermedad del pulmón crónica.
- Si tiene problemas en el hígado.

- Si padece o ha padecido hepatitis B o hepatitis C (virus que afectan al hígado). El virus puede activarse mientras esté tomando Artrotinib® (Tofacitinib). Su médico puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con Artrotinib® (Tofacitinib) y mientras esté tomando Artrotinib® (Tofacitinib).
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer. Artrotinib® (Tofacitinib) puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado linfomas y otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, mama, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con Artrotinib® (Tofacitinib). Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con Artrotinib® (Tofacitinib), su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con Artrotinib® (Tofacitinib).
- Si tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer de piel su médico puede recomendar que pase revisiones de piel periódicas mientras esté tomando Artrotinib® (Tofacitinib).
- Si ha padecido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene intención de vacunarse, informe a su médico. No se deben administrar ciertos tipos de vacunas cuando se toma Artrotinib® (Tofacitinib). Antes de comenzar a tomar Artrotinib® (Tofacitinib), debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- Si padece problemas de corazón, presión arterial alta o colesterol alto.

Según estudios publicados, se han notificado casos de pacientes tratados con Tofacitinib que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o en las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o en las venas y determinará si Artrotinib® (Tofacitinib) es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas de desarrollo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos [por ejemplo, si tiene un sobrepeso importante, si tiene cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque cardíaco (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor recientemente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna

anomalía en la coagulación a usted o a sus parientes cercanos], si tiene una edad avanzada o si fuma, su médico puede decidir que Artrotinib® (Tofacitinib) no es adecuado para usted.

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

Pruebas adicionales de control

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes asiáticos

Se observa un mayor número de herpes zóster en pacientes japoneses y coreanos. Informe a su médico si nota ampollas dolorosas en la piel. También puede tener un mayor riesgo de padecer determinados problemas pulmonares. Informe a su médico si nota alguna dificultad para respirar.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

Embarazo y lactancia

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

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

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

- ¿Puedo tomar Artrotinib® (Tofacitinib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

Otros medicamentos y Artrotinib® (Tofacitinib)

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

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

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

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

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

¿Cómo debo tomar Artrotinib® (Tofacitinib)?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome Artrotinib® (Tofacitinib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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 veces al día durante 8 semanas, seguida de 5 mg dos veces al día.

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

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

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

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

Puede tomar Artrotinib® (Tofacitinib) con o sin alimentos.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Artrotinib® (Tofacitinib) sin consultar primero con su médico.

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma/usa más de la dosis recetada de Artrotinib® (Tofacitinib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

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 Artrotinib® (Tofacitinib)

No deje de tomar Artrotinib® (Tofacitinib) sin consultarlo con su médico.

¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Artrotinib® (Tofacitinib)?

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

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales.

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

Los signos de infección grave (frecuentes) incluyen:

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

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

- fiebre
- dolor en el estómago o dolor abdominal

- sangre en heces
- cambios no justificados en los hábitos intestinales

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

Los signos de reacciones alérgicas (frecuencia no conocida) incluyen:

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

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

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): infecciones pulmonares (neumonía y bronquitis), herpes zóster, infecciones en las fosas nasales, garganta o tráquea (nasofaringitis), gripe, sinusitis, infección de la vejiga urinaria (cistitis), dolor de garganta (faringitis), aumento de enzimas musculares en sangre (signos de problemas en músculos), dolor de estómago (tripa) (que puede deberse a la inflamación del revestimiento del estómago), vómitos, diarrea, malestar (náuseas), indigestión, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), fiebre, fatiga (cansancio), hinchazón de pies y manos, dolor de cabeza, presión arterial alta (hipertensión), tos, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), bajo recuento de glóbulos blancos, aumento de enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), aumento de peso, deshidratación, desgarro muscular, dolor en los músculos y articulaciones, tendinitis, hinchazón de las articulaciones, esguince de las articulaciones, sensaciones anormales, sueño insuficiente, congestión sinusal, falta de aliento o dificultad para respirar, enrojecimiento de la piel, picor, hígado graso, inflamación dolorosa de las pequeñas bolsas que sobresalen del revestimiento interno del intestino (diverticulitis), infecciones virales, infecciones virales que afectan al intestino, algunos tipos de cáncer de piel (del tipo no melanoma).

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

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

En general, en artritis reumatoide se observaron menos efectos adversos cuando Artrotinib® (Tofacitinib) se administró solo que en combinación con metotrexato.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

Conducción y uso de máquinas

Artrotinib® (Tofacitinib) no tiene o tiene un efecto limitado sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Artrotinib® (Tofacitinib) contiene lactosa

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

Artrotinib® (Tofacitinib) contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este folleto resume la información más importante de Artrotinib® (Tofacitinib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Ud. puede tomar Artrotinib® (Tofacitinib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Artrotinib® (Tofacitinib) luego de la fecha de vencimiento.

EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTIÓN ACCIDENTAL, CONSULTE INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO O CONCURRA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

VIDA UTIL

24 meses

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires

“Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a infomed.argentina@knighttx.com”

Fecha última revision: Junio/2021



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Artrotinib®
Tofacitinib 5 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

60 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Artrotinib®
Tofacitinib 10 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

60 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Artrotinib®

Tofacitinib 5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Componente	[mg]
Tofacitinib (como Tofacitinib citrato 8,078 mg)	5,00
Lactosa monohidrato	61,30
Celulosa Microcristalina pH 102	122,62
Croscarmelosa sódica	6,00
Estearato de Magnesio	2,00
Opadry II 33G28523*	6,00

*Composición del Opadry II 33G28523: HPMC 2910 2,40 mg, Dioxido de titanio 1,50 mg, Lactosa Monohidrato 1,26 mg, Macrogol 3350 0,48 mg, Triacetina 0,36 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

Artrotinib®
Tofacitinib 5 mg - 10 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Componente	[mg]
Tofacitinib (como Tofacitinib citrato 8,078 mg)	5,00
Lactosa monohidrato	61,30
Celulosa Microcristalina pH 102	122,62
Croscarmelosa sódica	6,00
Estearato de Magnesio	2,00
Opadry II 33G28523*	6,00

*Composición del Opadry II 33G28523: HPMC 2910 2,40 mg, Dioxido de titanio 1,50 mg, Lactosa Monohidrato 1,26 mg, Macrogol 3350 0,48 mg, Triacetina 0,36 mg.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Componente	[mg]
Tofacitinib (como Tofacitinib citrato 16,156 mg)	10,00
Lactosa monohidrato	122,60
Celulosa Microcristalina pH 102	245,24
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de Magnesio	4,00
Opadry II 33G28523*	12,00
Amarillo de quinolina	0,08

*Composición del Opadry II 33G28523: HPMC 2910 4,80 mg, Dioxido de titanio 3,00 mg, Lactosa Monohidrato 2,52 mg, Macrogol 3350 0,96 mg, Triacetina 0,72 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA:

Inmunosupresor. Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES:

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

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

Colitis ulcerosa:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus quinasa (JAK). En ensayos enzimáticos, Tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, Tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras

quinasas en el genoma humano. En las células humanas, Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por Tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Efectos farmacodinámicos

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

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con Tofacitinib fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con Tofacitinib. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos.

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con Tofacitinib en pacientes con AR fueron pequeños, no dependientes de la

dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica.

Después del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con AR, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) sérica que se mantuvo a lo largo del tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con Tofacitinib no se revirtieron completamente en las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

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

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. Según bibliografía, en los ensayos clínicos, Tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de Tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19.

Farmacocinética en pacientes

El análisis farmacocinético poblacional (PK) no evidenció cambios clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib, entre pacientes con diferente peso, edad, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el

volumen de distribución, resultando en concentraciones plasmáticas máximas más altas ($C_{\text{máx}}$) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes de menor peso. Esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

Insuficiencia renal

Según evaluaciones farmacocinéticas, no es necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada pero sí en los casos de insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis (Ver las secciones de POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA).

Insuficiencia hepática

Según evaluaciones farmacocinéticas, no es necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve pero sí en los casos de insuficiencia hepática de moderada. Tofacitinib no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. Para más información, consulte las secciones de POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología:

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

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

Ajuste de la dosis

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

Colitis ulcerosa

Tratamiento de inducción

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

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

Tratamiento de mantenimiento

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

No se recomienda Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

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

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

Reinicio de tratamiento en CU

Si se interrumpe el tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento con Tofacitinib. Si ha habido una pérdida de respuesta, se puede considerar una nueva inducción con Tofacitinib 10 mg dos veces al día. El periodo de interrupción del

tratamiento en los estudios clínicos disponibles se extendió hasta 1 año. La eficacia se puede recuperar con 8 semanas de tratamiento con 10 mg dos veces al día.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

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

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

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis se debe mantener
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a Tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudarse el tratamiento según sea clínicamente apropiado
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³.

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis se debe mantener
RAN entre 500 y 1.000	<p>En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000.</p> <p>En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a Tofacitinib 5 mg dos veces al día.</p> <p>En los pacientes que estén tomando Tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.</p> <p>Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudarse el tratamiento según sea clínicamente apropiado</p>
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento debe interrumpirse hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado

Interacciones farmacológicas:

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Tabla 4: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tabla 5: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Tofacitinib se administra por vía oral con o sin alimentos.

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

CONTRAINDICACIONES:

- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.
- Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Combinación con otros tratamientos

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

Ha habido una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de Tofacitinib y MTX frente a Tofacitinib en monoterapia en los ensayos clínicos de AR, según información publicada.

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

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

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

No se recomienda Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que tengan factores de riesgo conocidos de TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

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

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

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes que toman Tofacitinib. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia. Los pacientes con artritis reumatoide que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

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

- mayores de 65 años.

Se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si el paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos, comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y se debe vigilar cuidadosamente al paciente.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes mayores de 65 años, Tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible. El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente.

Tuberculosis

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

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis,
- que hayan residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis.

Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de Tofacitinib.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es

apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos publicados con Tofacitinib. En pacientes tratados con Tofacitinib, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en:

- Pacientes japoneses o coreanos.
- Pacientes con RAL inferior a 1.000 células/mm³.
- Pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.
- Pacientes tratados con 10 mg dos veces al día.

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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

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

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

De acuerdo a información disponible, se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con Tofacitinib en ensayos clínicos publicados de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Perforaciones gastrointestinales

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

Riesgo cardiovascular

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

Enzimas hepáticas

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

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

De acuerdo a bibliografía disponible, el tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para

consultar los ajustes de dosis recomendados, vea la información detallada en este prospecto.

Neutrófilos

El tratamiento con Tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes de dosis recomendados, vea la información detallada en este prospecto.

Hemoglobina

El tratamiento con Tofacitinib se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes de dosis recomendados, vea la información detallada en este prospecto.

Control de lípidos

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

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No

se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Tofacitinib. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con Tofacitinib debe hacerse considerando la inmunosupresión preexistente del paciente.

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

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

Información sobre excipientes

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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

Mortalidad

En un análisis intermedio de un estudio clínico publicado de Tofacitinib, se observó un aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la última dosis en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) fueron 0,89 (0,59-1,29) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día,

0,57 (0,34-0,89) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,27 (0,12-0,51) para los inhibidores del TNF; con un HR (IC del 95%) de 3,28 (1,55-6,95) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 2,11 (0,96-4,67) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas. Para la mortalidad cardiovascular dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 0,45 (0,24-0,75) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,24 (0,10-0,47) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,21 (0,08-0,43) para los inhibidores del TNF; con un cociente de tasas de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 1,14 (0,36-3,70) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF. Para las infecciones mortales dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año (IC del 95%) fueron 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) y 0,06 (0,01-0,22) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores de TNF, respectivamente; con un IRR (IC del 95%) de 3,70 (0,71-36,5) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 3,00 (0,54-30,4) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

PRECAUCIONES:

Precauciones generales

Interacciones

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

Influencia potencial de otros medicamentos sobre la farmacocinética (FC) de Tofacitinib

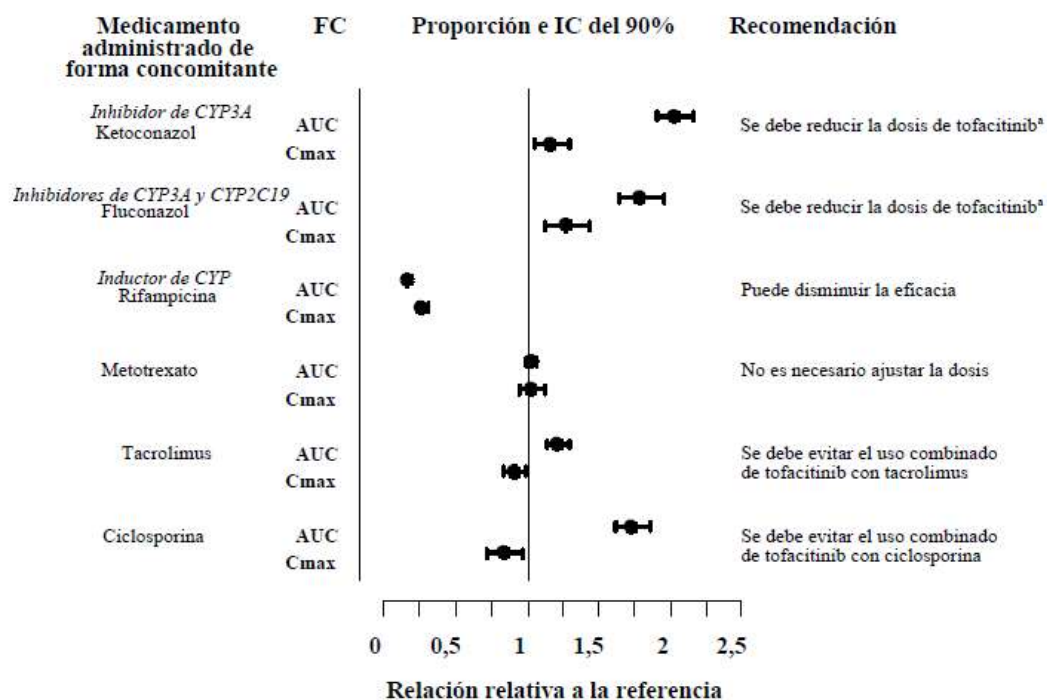
Debido a que Tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a Tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos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

concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

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

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

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



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

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

Influencia potencial de Tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Datos preclínicos sobre seguridad

De acuerdo a información disponible, en los estudios preclínicos se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de Tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis

clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 o 3 veces la exposición clínica de Tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 o 2,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente 1 o 0,5 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

El potencial carcinogénico de Tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 o 19 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 o 41 veces la exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 o 94 veces el nivel de exposición clínica de 5 mg o 10 mg dos veces al día.

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

Fertilidad

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

Embarazo

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

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

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

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

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños de 0 a menores de 18 años.

Empleo en ancianos

Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Ver sección de **POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.**

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Artritis reumatoide

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados publicados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

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

Artritis psoriásica

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos publicados en pacientes con AR, APs y CU, y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simplex	Sepsis Urosepsis Tuberculosis diseminada	Tuberculosis del sistema nervioso central	

	Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Gastroenteritis viral Infección viral	Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana	Meningitis criptocócica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Trastorno del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo		Dislipidemia Hiperlipidemia			

y de la nutrición		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso**			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Congestión sinusal			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática Elevación de enzimas hepáticas Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamyl-transferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Inflamación articular Tendinitis			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Pirexia Edema periférico Fatiga				

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

*datos de notificaciones espontáneas

**tromboembolismo venoso incluye EP y TVP

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoide

En un estudio postautorización publicado de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV), se observó TEV con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para Tofacitinib 10 mg dos veces al día, Tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75-20,33) y

2,99 (0,81-11,06) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y Tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

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

Colitis ulcerosa (CU)

Según información disponible, en el ensayo de extensión en curso en CU, se han observado casos de EP y TVP en pacientes que toman Tofacitinib 10 mg dos veces al día y con factores de riesgo de TEV subyacentes.

Infecciones generales

Artritis reumatoide

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con Tofacitinib en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo publicados (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con

5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Colitis ulcerosa

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

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

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

Infecciones graves

Artritis reumatoide

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración disponibles, la proporción de infecciones graves en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada

100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

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

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

Colitis ulcerosa

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

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI de AR publicados, un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con Tofacitinib de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente).

Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Reactivación viral

Los pacientes japoneses o coreanos tratados con Tofacitinib, los pacientes con AR prolongada que hubieran sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos, los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ o los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster.

Pruebas analíticas

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados de AR publicados, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 0,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 1,9% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo de AR publicados, se confirmaron disminuciones en el RAL por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes y en el RAL entre 500 y 750 células/mm³ en el 8,4% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves.

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

Neutrófilos

En los estudios clínicos de AR controlados publicados, se confirmaron disminuciones en el RAN por debajo de 1.000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes con las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No se observaron disminuciones confirmadas en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

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

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

Análisis de enzimas hepáticas

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

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

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

En la parte controlada de los estudios de fase 3 de AR con tratamiento de base con FARME (0- 3 meses) publicado, se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5

mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

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

Lípidos

El aumento en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) se evaluó por primera vez 1 mes después del comienzo del tratamiento con Tofacitinib en los ensayos clínicos doble ciego y controlados de AR publicados. Se observaron aumentos en dicho momento y se mantuvieron estables después.

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

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

mes 12, y aumentaron en un 19% en el grupo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo Tofacitinib 10 mg dos veces al día en el mes 24.

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

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

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

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

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

ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA

Estudios de absorción y distribución

La administración de Tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 32%.

Por otro lado, aproximadamente el 40% del Tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α -1-glicoproteína ácida.

Estudios de biotransformación y eliminación

De acuerdo a información publicada, en un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio

activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de Tofacitinib.

No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de Tofacitinib se atribuye la molécula de origen. *In vitro*, Tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, u OCT1/2.

Estudios de farmacocinética en pacientes

La actividad enzimática de las enzimas CYP es menor en los pacientes con AR debido a la inflamación crónica. En los pacientes con AR, la eliminación de Tofacitinib por vía oral no cambia con el tiempo, lo que indica que el tratamiento con Tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP.

El análisis FC poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de Tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de Tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas ($C_{m\acute{a}x}$) y concentraciones mínimas más bajas ($C_{m\acute{i}n}$) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de Tofacitinib es aproximadamente del 27%.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTIÓN ACCIDENTAL, CONSULTE INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO O CONCURRA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO LKM S.A

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.
Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 2969, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de la Última Revisión: Junio 2021



PAPICCIO Cinthia Natalí
CUIL 27299524243



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

18 de noviembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9269**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59790****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000666-21-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,078 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672255
TOFACITINIB 10 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 16,156 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672268



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 18 DE NOVIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9269

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59790

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO LKM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7026

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARTROTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

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

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 61,3 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 122,62 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2,4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,5 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 1,26 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 0,48 mg CUBIERTA 1
TRÍACETINA 0,36 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP CON CIERRE DE SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE DE SILICA

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor. Inmunosupresores selectivos.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS N° 2.969	VILLA JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS N° 2.969	VILLA JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. GRAL. VILLEGAS N° 1.320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARTROTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

TOFACITINIB 10 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 16,156 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 122,6 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 245,24 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,08 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4,8 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 3 mg CUBIERTA 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 2,52 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 3350 0,96 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,72 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP CON CIERRE DE SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE DE SILICA

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor. Inmunosupresores selectivos.

Vía/s de administración: ORAL

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

medicamento biológico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS N° 2.969	VILLA JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. BRIGADIER JUAN MANUEL DE ROSAS N° 2.969	VILLA JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/19, 4949/20	AV. GRAL. VILLEGAS N° 1.320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000666-21-6

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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





LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

