



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-104000007-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-104000007-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INTRART / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB 5 mg; aprobado por Certificado N° 59.322.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada INTRART / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB 5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2023-129651802-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2023-129651443-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-129652021-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-129652414-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.322, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-104000007-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.22 22:57:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.22 22:57:30 -03:00



INTRART®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**INTRART®
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

** Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

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

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INTRART®?

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Advertencias

Consulte a su médico o antes de empezar a tomar **INTRART®**:

- 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. **INTRART®** 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 **INTRART®** 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 **INTRART®**. Su médico

puede realizar análisis de sangre para la hepatitis antes de comenzar el tratamiento con **INTRART®** y mientras esté tomando **INTRART®**.

- Si tiene 65 años de edad o más, si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer, y también si fuma actualmente o ha fumado en el pasado. **INTRART®** puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado cáncer de leucocitos, cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer (como cáncer de mama, piel, próstata y páncreas) en pacientes tratados con **INTRART®**. Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con **INTRART®**, su médico evaluará si ha de interrumpir el tratamiento con **INTRART®**
- Si tiene un riesgo conocido de fracturas, por ejemplo, si tiene 65 años o más, es mujer o toma corticosteroides (por ejemplo, prednisona)
- Se han observado casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes que toman **INTRART®**. Su médico puede recomendarle que se realice exámenes de la piel con regularidad mientras toma **INTRART®**. Si aparecen nuevas lesiones en la piel durante o después del tratamiento o si las lesiones existentes cambian de aspecto, informe a su médico
- 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 **INTRART®**. Antes de comenzar a tomar **INTRART®**, debe estar al día de todas las vacunas recomendadas. Su médico decidirá si necesita vacunarse contra el herpes zóster.
- Si padece problemas del corazón, presión arterial alta o colesterol alto

Se han notificado casos de pacientes tratados con **INTRART®** 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 **INTRART®** 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 **INTRART®** 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 **INTRART®**, ya que estos pueden ser signos de un coágulo en los pulmones o en las venas.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cambios graves en la vista (visión borrosa, pérdida parcial o total de visión), ya que esto puede ser un signo de coágulos sanguíneos en los ojos.

Se han notificado casos de pacientes tratados con **INTRART®** que han tenido un problema de corazón, incluido un infarto de miocardio. Su médico evaluará su riesgo para desarrollar un problema de corazón y determinará si **INTRART®** es adecuado para usted. Hable con su médico inmediatamente si presenta signos y síntomas de infarto de miocardio, como dolor torácico grave u opresión (que puede extenderse a los brazos, mandíbula, cuello, espalda), dificultad para respirar, sudor frío, mareo o mareos repentinos.

Pruebas adicionales de control

Su médico debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar **INTRART®**, 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 **INTRART®** 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 **INTRART®** 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 **INTRART®**. Su médico debe realizar pruebas hepáticas periódicamente.

2. ¿Qué es y para qué se utiliza este producto?

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

- artritis reumatoidea
- artritis psoriásica
- colitis ulcerosa
- espondilitis anquilosante
- artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y artritis psoriásica juvenil

Artritis reumatoide

INTRART® es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis reumatoidea activa moderada a grave, una enfermedad de larga duración que principalmente produce dolor e inflamación de las articulaciones.

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

INTRART® es un medicamento utilizado para tratar adultos con 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 **INTRART®** para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa y mejorar la capacidad de realizar actividades diarias.

INTRART® se utiliza junto con metotrexato para tratar a pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante

INTRART® se utiliza para tratar una afección llamada espondilitis anquilosante. Esta afección es una enfermedad inflamatoria de la columna.

Si tiene espondilitis anquilosante, es posible que primero se le administren otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará **INTRART®**. **INTRART®** puede ayudar a reducir el dolor de espalda y mejorar la función física. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias normales y mejorar así su calidad de vida.

Colitis ulcerosa

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

Es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y artritis psoriásica juvenil

INTRART® se utiliza para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, una enfermedad de larga duración que principalmente



INTRART®

produce dolor e inflamación de las articulaciones en personas con un peso mayor o igual a 40 kg.

INTRART® también se utiliza para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil, una afección que es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis, en personas con un peso mayor o igual a 40 kg.

INTRART® se puede utilizar en combinación con metotrexato cuando el tratamiento previo para la artritis idiopática juvenil poliarticular o para la artritis psoriásica juvenil no ha sido eficaz o no fue bien tolerado. INTRART® también se puede tomar como único medicamento en aquellos casos en los que el tratamiento con metotrexato no se tolera o no está recomendado.

3. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar INTRART® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar INTRART®?

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

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

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.

Los pacientes de 65 años de edad y mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, infarto de miocardio y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que **INTRART®** no es adecuado para usted.

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.



INTRART®

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con AIJ poliarticular y APs juvenil. No se dispone de datos.

¿Puedo tomar INTRART® con otros medicamentos?

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

Informe a su médico si tiene diabetes o está tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir que necesita menos medicamento antidiabético mientras toma tofacitinib.

Algunos medicamentos no deben tomarse con **INTRART®**. Si se toman con **INTRART®**, podrían alterar el nivel de **INTRART®** en su cuerpo, y la dosis de **INTRART®** 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 **INTRART®** con medicamentos que depriman el sistema inmunitario, incluyendo las denominadas terapias biológicas dirigidas (anticuerpos), tales como aquellos que inhiben el factor de necrosis tumoral y fuertes inmunosupresores químicos, incluyendo azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus. El uso de **INTRART®** con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos incluyendo infección.

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

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **INTRART®** 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 **INTRART®** durante el embarazo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma **INTRART®**.

Si usted está amamantando.

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

Conducción y uso de máquinas

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

4. ¿Cómo debo tomar INTRART®?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome **INTRART®** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

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.

Artritis reumatoidea

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

- La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día.
- Su médico puede decidir suspender **INTRART®** si **INTRART®** no le ha funcionado en un plazo de 16 semanas.

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 **INTRART®** si **INTRART®** 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 **INTRART®** 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



INTRART®

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.

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica juvenil

La dosis recomendada es 5 mg dos veces al día para pacientes ≥ 40 kg.

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.

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

Si toma más INTRART® del que debe

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

Si olvidó tomar INTRART®

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 INTRART®

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

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

5. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener INTRART®?

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

Algunos pueden ser graves y necesitar atención médica.

Los efectos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica juvenil fueron consistentes con los observados en pacientes adultos con artritis reumatoide, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con artritis idiopática juvenil.

Posibles efectos adversos graves

En casos raros, las infecciones pueden ser mortales. También se han notificado casos de cáncer de pulmón, cáncer de glóbulos blancos y de infarto de miocardio.

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 (sonido silbante durante la respiración)
- 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 en las venas o en los ojos (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
- cambios graves en la vista

Los signos de infarto de miocardio (poco frecuentes) incluyen:

- dolor u opresión en el pecho (que pueden extenderse a los brazos, la mandíbula, el cuello y la espalda)
- dificultad al respirar
- sudor frío
- aturdimiento o mareos repentinos

Otros efectos adversos que se han observado con INTRART® 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 blancos, bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), 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): cáncer de pulmón, tuberculosis, infección renal, infección de la piel, herpes simple o úlceras bucales (herpes labial), , aumento de la creatinina en sangre (un posible signo de problemas en el riñón), aumento del colesterol (incluido aumento de LDL), fiebre, fatiga (cansancio), aumento de peso, deshidratación, desgarramiento muscular, , 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), linfoma (cáncer de los glóbulos blancos), tuberculosis diseminada que afecta a huesos y otros órganos, otras infecciones inusuales, infección de las articulaciones, aumento de las enzimas del hígado en la sangre (signo de problemas en el hígado), dolor en los músculos y articulaciones.

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

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



INTRART®

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. “Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. ¿Cómo debo conservar INTRART®?

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

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

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

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

Información adicional

INTRART® contiene lactosa

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

INTRART® se presenta en envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

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



INTRART®

“Este folleto resume la información más importante de Intrart®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños”

“No use este medicamento si el envase está dañado”

“Usted puede tomar Intrart® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Intrart® luego de la fecha de vencimiento”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO N°59.322

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

**Elaborado y acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

Este producto está bajo un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

**Este producto se encuentra bajo programa de asistencia al paciente.
Para más información comunicarse al 0800-777-7224**

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

“Fecha de revisión última/...../.....”

Nota: Igual texto para la presentación de 30 y 60 comprimidos recubiertos



**ROZENBERG
Myriam Judith**

Firmado digitalmente por
ROZENBERG Myriam Judith
Fecha: 2023.09.05 12:08:47
-03'00'



Elvira Beatriz Zini

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND
SACIF

Apoderada

04-09-2023 15:29:27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-104000007- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N59.322

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:29:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:29:19 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INTRART®

**TOFACITINIB 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía Oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de INTRART® contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

*5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato

** Se refiere a los componentes del Opadry II blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA

INTRART® es un inmunosupresor selectivo.
Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea

INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Artritis Psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

INTRART® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis Ulcerosa

INTRART® 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.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

INTRART® está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil (APs) en personas con un peso mayor o igual a 40 kg, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME.

INTRART® puede administrarse en combinación con metotrexato (MTX) o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL- 2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

En los pacientes con artritis reumatoidea, 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, 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 artritis reumatoidea fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica.

Después del tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea, se observó una rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) 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.

FARMACOCINÉTICA

El perfil Farmacocinético 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%. La administración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. 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. 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. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo 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. 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.

Farmacocinética en pacientes

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

El análisis farmacocinético poblacional en los pacientes con artritis reumatoidea indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años. Se estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) 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 de farmacocinética poblacional en pacientes con artritis psoriásica activan estuvieron en consonancia con los de los pacientes con artritis reumatoidea.

Poblaciones especiales

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. En los ensayos clínicos, tofacitinib no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault).

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

INTRART® 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.

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.

Artritis reumatoidea y artritis psoriásica

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

Ajuste de la dosis

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra en combinación Metatrexato.

Espondilitis anquilosante

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

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), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

Para los pacientes con CU sin riesgo incrementado de TEV, MACE y neoplasias malignas, 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 del tratamiento en Colitis Ulcerosa

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

AIJ de curso poliarticular y APs juvenil

Tofacitinib se puede administrar como monoterapia o en combinación con MTX.

La dosis recomendada en pacientes juveniles se basa en la siguiente clasificación según el peso:

Tabla 1: Dosis de tofacitinib para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular y APs juvenil

Peso corporal (kg)	Pauta de dosificación
≥ 40	5 mg comprimidos recubiertos 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 2, 3 y 4, 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 2: Ajustes de la dosis para linfopenia

Recuento Absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 750	La dosis se debe mantener
Recuento de linfocitos entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAL sea superior a 750, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe suspenderse

No se recomienda el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 células/mm³. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes juveniles con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1 200 células/mm³.

Tabla 3: Ajustes de la dosis para neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	
Valor de laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000	La dosis se debe mantener
Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	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. No se recomienda comenzar el tratamiento en pacientes juveniles con niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl.

Tabla 4: Ajustes de la dosis para anemia

Valores bajos de hemoglobina (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>)	
Valor de laboratorio (g/dl)	Recomendación
Menor o igual a una disminución de 2 g/dl y mayor o igual a 9,0 g/dl	La dosis se debe mantener
Reducción superior a 2g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición).	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Interacciones farmacológicas

La dosis diaria total de 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.

Interrupción del tratamiento en la EA (espondilitis anquilosante)

Los datos disponibles sugieren que se observa una mejoría clínica en la EA dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tofacitinib. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestren mejoría clínica dentro de este periodo de tiempo.

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 5: 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 6: Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con AIJ poliarticular y APs juvenil. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones (p.ej., colitis ulcerosa). No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

-de 65 años de edad y mayores;

-con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado);

-con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio, neoplasias malignas y mortalidad por cualquier causa con tofacitinib en pacientes de 65 años de edad y mayores, solo se debe utilizar tofacitinib en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas

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 de 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 artritis reumatoidea (AR).

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

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

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, MACE y neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias malignas, tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas. Los factores de riesgo de TEV distintos de factores de riesgo de MACE o neoplasias malignas incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV.

Para los pacientes con AR con factores de riesgo conocidos de TEV, considere analizar los niveles de dímero D después de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Si el resultado de la prueba del dímero D es $\geq 2 \times$ LSN, confirme que los beneficios clínicos superan los riesgos antes de tomar una decisión sobre la continuación del tratamiento con tofacitinib.

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.

Trombosis venosa retiniana

Se ha notificado trombosis venosa retiniana (TVR) en pacientes tratados con tofacitinib. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica urgente en caso de que experimenten síntomas indicativos de TVR.

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 reumatoidea que toman corticosteroides pueden estar predispuestos a infecciones.

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

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

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

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 de 65 años de edad y mayores, tofacitinib se debe utilizar únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados.

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 según las guías pertinentes.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de tofacitinib en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis 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 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 artritis reumatoidea 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. 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.

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes que toman tofacitinib.

En un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado

y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a las neoplasias malignas.

En un estudio realizado en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, especialmente cáncer de piel no melanoma (CPNM), cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

También se han observado CPNM, cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib,

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.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores actualmente o lo hayan sido durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (por ej., neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas distintas de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. Se recomienda el análisis periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente aquellos 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 de artritis reumatoidea y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con artritis reumatoidea tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Perforaciones gastrointestinales

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.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con tofacitinib.

Tofacitinib se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes que usan corticosteroides, independientemente de la indicación y la dosis.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica 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

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/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 recomendados en función de los recuentos de linfocitos ver la información en “Posología”.

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 recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el recuento absoluto de neutrófilos al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del recuento absoluto de neutrófilos ver la información en “Posología”.

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 recomendados en función del nivel de hemoglobina ver la información en “Posología”.

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, en particular los pacientes con AIJcp y APs juvenil, 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 artritis reumatoidea 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.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

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

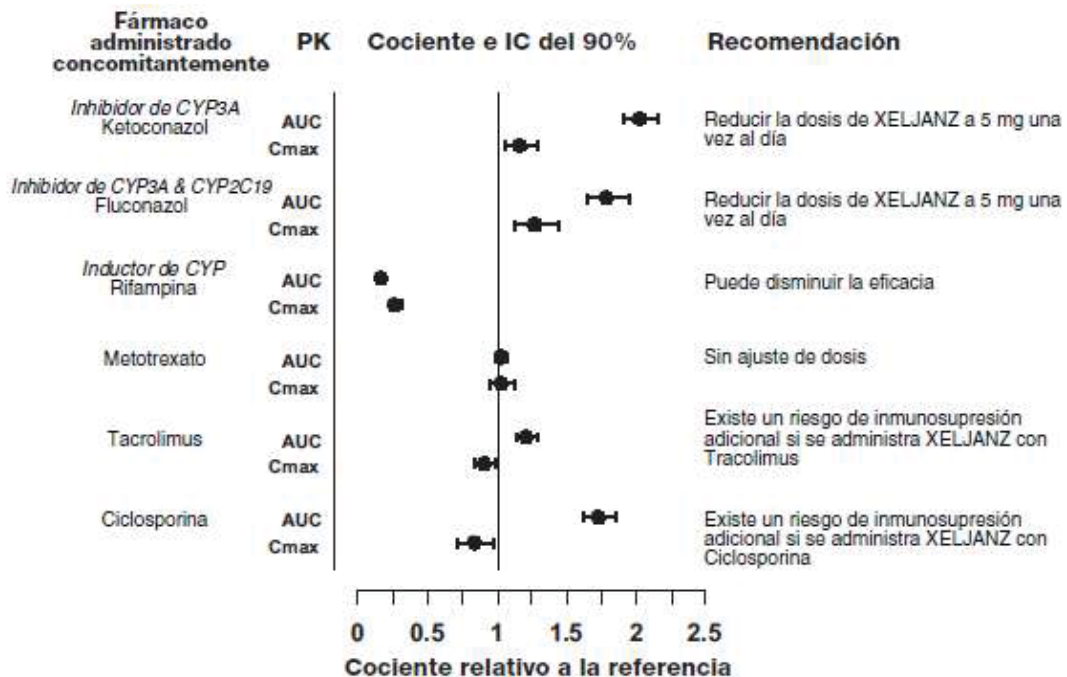
Debido a que tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos 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 farmacocinética 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 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de tofacitinib, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de tofacitinib. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto

sobre la farmacocinética de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea (ver Figura 1).

Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la Farmacocinética de tofacitinib



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

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

Influencia potencial de tofacitinib sobre la Farmacocinética de otros medicamentos

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

En los pacientes con artritis reumatoidea, la administración concomitante de tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C_{max} 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Contenido de Lactosa

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

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

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. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, no hubo efectos relacionados con tofacitinib en el

desarrollo óseo ni en machos ni hembras, con exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis autorizadas en el ser humano.

No se observaron hallazgos relacionados con tofacitinib en estudios con animales jóvenes que indiquen una mayor sensibilidad de las poblaciones pediátricas en comparación con los adultos. En el estudio de fertilidad en ratas jóvenes, no hubo evidencia de toxicidad para el desarrollo, no hubo efectos sobre la maduración sexual y no se observó evidencia de toxicidad reproductiva (apareamiento y fertilidad) después de la madurez sexual. En estudios de ratas juveniles de 1 mes y monos juveniles de 39 semanas, se observaron efectos relacionados con tofacitinib sobre parámetros inmunológicos y hematológicos consistentes con la inhibición de JAK1/3 y JAK2. Estos efectos fueron reversibles y consistentes con los observados también en animales adultos con exposiciones similares.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

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.

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 reumatoidea

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

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

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

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con tofacitinib estuvo en consonancia con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea tratados con tofacitinib.

Espondilitis anquilosante

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

Colitis Ulcerosa

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

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

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con tofacitinib estuvo en concordancia con el perfil de seguridad de tofacitinib para la indicación de artritis reumatoidea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la siguiente tabla proceden de estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa, 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Neumonía Gripe Herpes zóster, Infección del tracto urinario, Sinusitis, Bronquitis, Nasofarín-gitis ,Faringitis	Tuberculosis, Diverticulitis, Pielonefritis, Celulitis, Herpes simplex, Gastroenteritis viral, Infección viral	Sepsis, Urosepsis, Tuberculosis, diseminada, , Bacteriemia, , Neumonía por Pneumocystis jirovecii, Neumonía neumocócica, Neumonía bacteriana, Infección por citomegalovirus, Artritis Bacteriana,	Tuberculosis del sistema nervioso central, Meningitis criptocócica, Fascitis necrosante, Encefalitis Bacteriemia estafilocócica, Infección por Mycobacterium avium complex Infección micobacteriana atípica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de pulmón Cáncer de piel no melanoma	Linfoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Anemia	Leucopenia, Neutropenia			
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad *, Angioedema*, Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia, Hiperlipidemia, Deshidratación			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia			
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio			
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, Gamma-glutamyl-transferasa elevada	Prueba anormal de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eritema, Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Inflamación articular, Tendinitis	Dolor musculoesquelético		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema, periférico,	Pirexia, Fatiga			
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinina elevada en sangre, Colesterol elevado			

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes \geq 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes \geq 1/1000 a < 1/100	Raras \geq 1/10000 a < 1/1000	Muy raras < 1/10000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		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, TVP y trombosis venosa retiniana

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Artritis reumatoidea

En un estudio en pacientes con artritis reumatoidea que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes tratados con tofacitinib en los que se observó EP, la mayoría presentaba factores de riesgo de TEV.

Espondilitis anquilosante

En estudios realizados no hubo acontecimientos de TEV.

Colitis ulcerosa (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

Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

Infecciones graves

Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas y se notificó una infección grave (meningitis aséptica).

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

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.

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.

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.

Tratamiento o manejo de la sobredosis

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

ADVERTENCIA DE USO: Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, solo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

CERTIFICADO N°59.322

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado y acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**Este producto está bajo un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es
garantizar la seguridad y protección de los pacientes.**

**Este producto se encuentra bajo programa de asistencia al paciente.
Para más información comunicarse al 0800-777-7224**

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

“Fecha de última revisión/...../.....”



Nota: Igual texto para la presentación de 30 y 60 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-104000007- RICHMOND - prospectos - Certificado N59.322.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:53 -03:00



INTRART®

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**INTRART®
TOFACITINIB 5 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-104000007- RICHMOND - Rotulo primario - Certificado N59.322

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**INTRART®
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto de **INTRART®** 5 mg contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5,00 mg*
Celulosa microcristalina	122,62 mg
Lactosa monohidrato	61,30 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5**	1,94 mg
Polietilenglicol 8000**	0,53 mg
Talco**	1,27 mg
Dióxido de Titanio**	1,27 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada**	0,99 mg

**5,00 mg de Tofacitinib (como citrato) equivalente a 8,08 mg de Tofacitinib citrato*

*** Se refiere a los componentes del Opadry II blanco*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.



INTRART®

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 59.322

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

**Elaborado y acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

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



“Fecha de revisión última.....”

Nota: Igual texto para la presentación de 60 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-104000007- RICHMOND - Rotulo secundario - Certificado N59.322

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 15:28:12 -03:00