



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

**Disposición**

**Número:** DI-2020-6602-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 1 de Septiembre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000245-19-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000245-19-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 ROFEK 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 ELEA PHOENIX S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 22/07/2020 15:15:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/07/2020 15:15:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2020 13:40:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2020 13:40:21.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION06.PDF / 0 - 07/08/2020 16:04:02 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION07.PDF / 0 - 07/08/2020 16:04:02 aprobado.

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

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales.

Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000245-19-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.09.01 15:16:34 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.09.01 15:16:59 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ROFEK® TOFACITINIB 5mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ROFEK® contiene: Tofacitinib 5mg (como citrato 8,075 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor, inhibidor de las quinasas Janus (JAK).

Código ATC: L04AA29

#### INDICACIONES

- Artritis Reumatoidea: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifestaron intolerancia al metotrexato. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato u otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD).
- Artritis psoriásica: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos portadores de artritis psoriásica activa, que no respondieron adecuadamente o presentaron intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos DMARD.
- Colitis Ulcerosa (CU): Rofek®(tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa 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.

No se recomienda la administración de Rofek® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

El citrato de tofacitinib es un inhibidor de quinasas Janus (JAK), se presenta como polvo blanquecino y se lo reconoce con los siguientes nombres: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirolo. [2,3-d] pirimidina-4-ilamino)-beta-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1) o, alternativamente, 3-[(3R, 4R)-4-metil-3-[metil (7H-pirolo[2,3-d] pirimidina-4-II) amino] piperidina-1-II]-3-oxopropanenitrilo. 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1).

Su solubilidad en agua es 2,9 mg/mL y tiene un peso molecular de 312,4 Daltons.

El Tofacitinib es un inhibidor de las JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales provenientes de interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre membrana celular e influyen en procesos de hemopoyesis y función celular inmune. Las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) que modulan actividad intracelular y expresión genética. El Tofacitinib modula vías de señalización en el punto de las JAK y previene la activación de STAT. In vitro el Tofacitinib inhibió la actividad de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones JAK2/JAK2, con IC<sub>50</sub> de 406, 56 y 1377 nM res-

pectivamente. Se desconoce aún la relevancia de combinaciones específicas de JAK sobre la actividad terapéutica del compuesto.

### **Farmacodinamia:**

La administración de tofacitinib se asoció con reducción dosis dependiente de linfocitos CD16/56+ citolíticos circulantes, las disminuciones máximas se producen después de 8 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. Esta disminución generalmente se resuelve luego de 2 a 6 semanas de suspendida la administración. La administración de tofacitinib se asoció con aumentos dosis dependientes de linfocitos B. Las variaciones en los recuentos de linfocitos T circulantes (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

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

Luego del tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea, se observó rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) en suero, la misma se mantuvo durante toda la administración. La disminución de PCR no cambia completamente luego de dos semanas posteriores a la suspensión de la administración; esto indicaría mayor duración farmacodinámica de actividad que la de vida media farmacocinética.

Se observaron cambios semejantes en linfocitos T, células B y PCR en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas séricas totales no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

### **Farmacocinética:**

Luego de administración oral de tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5-1 hora, la vida media de eliminación es de alrededor de 3 horas, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del rango de dosis terapéuticas. Las concentraciones de estado estacionario se consiguieron en 24-48 horas, con acumulación despreciable después de administración 2 veces al día.

**Absorción:** la biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La coadministración de tofacitinib y una comida con alto contenido graso no produjo cambio alguno en el ABC (área bajo la curva); mientras que la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) se redujo un 32%. En ensayos clínicos el tofacitinib se administró sin importar las comidas.

**Distribución:** luego de administración iv, el volumen de distribución fue de 87 litros. El tofacitinib se une alrededor del 40% a proteínas, principalmente a albúmina; parece no unirse al  $\alpha$ 1- glicoproteína ácida. El fármaco se distribuye igualmente entre plasma y eritrocitos.

**Metabolismo y excreción:** la depuración de tofacitinib corresponde en un 70% al metabolismo hepático y un 30% a excreción renal del compuesto madre. El metabolismo del tofacitinib se realiza principalmente por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C19. En un estudio en humanos con tofacitinib radiomarcado, más del 65% de la radioactividad correspondió a tofacitinib sin metabolizar, el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radioactividad total. La actividad del tofacitinib se atribuye a la molécula entera.

**Farmacocinética en poblaciones de pacientes:** El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación en el ABC de tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34%

### Farmacocinética en poblaciones específicas

El análisis farmacocinético poblacional (PK) no evidenció cambio clínicamente relevante en la exposición a tofacitinib, luego de considerar diferencias en función renal (depuración de creatinina) entre pacientes basado en peso, edad, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre peso corporal y  $V_d$  (volumen de distribución), resultando en mayor  $C_{max}$  y  $C_{min}$  (concentración plasmática mínima) en pacientes de menor peso. Esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis.

### Efectos de la alimentación en la absorción oral:

La presencia de alimentos en estómago no modifica significativamente la absorción de tofacitinib.

### Interacción con fármacos:

**Potencial del tofacitinib para influir la farmacocinética de otras drogas:** estudios in-vitro señalan que el tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP encargadas de metabolización de fármacos en humanos (CYP2B6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4), incluso en concentraciones mayores de 80 veces su  $C_{max}$  en estado estacionario correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Además, el tofacitinib no inhibe en forma significativa la actividad de 5'-difosfo-glucosiltransferasas metabolizadoras de fármacos en humanos, incluso en concentraciones 250 veces superiores a la  $C_{max}$  en estado estacionario, correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Datos in-vitro señalan que la posibilidad de que el tofacitinib inhiba transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas es baja. En la Tabla 1 puede verse la dosis sugerida para fármacos coadministrados con tofacitinib.

Tabla 1: Recomendación posológica para fármacos coadministrados con tofacitinib

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Midazolam	Sin ajuste de dosis
Levonorgestrel	Sin ajuste de dosis
Etinilestradiol	Sin ajuste de dosis
Metformina	Sin ajuste de dosis

**Potencial de otras drogas para influir la farmacocinética del tofacitinib:** debido a que el tofacitinib es metabolizado por CYP3A4 es posible que interactúe con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es poco probable que inhibidores del CYP2C19 o P-glicoproteína como único agente, alteren significativamente la farmacocinética del tofacitinib. En la Tabla 2 se indican recomendaciones posológicas para coadministración de tofacitinib con inhibidores o inductores del sistema CYP.

Tabla 2: Influencia de otros fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de Tofacitinib y dosis sugerida de éste.

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Ketoconazol (inhibidor CYP3A)	Tofacitinib 5 mg/día
Fluconazol (inhibidor CYP3A/CYP2C19)	Tofacitinib 5 mg/día
Rifampicina (inhibidor CYP)	Puede disminuir eficacia
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Tacrolimus	Riesgo de inmunosupresión adicional
Ciclosporina	Riesgo de inmunosupresión adicional

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Recomendaciones importantes de administración:

- No inicie la administración de Rofek® en pacientes con recuento absoluto de linfocitos  $<500/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos  $<1.000/\text{mm}^3$  o con niveles de Hemoglobina (Hb)  $<9 \text{ g/dL}$ .
- Se recomienda la interrupción de la administración en el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (Ver Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas).
- Interrumpa la administración de Rofek® si el paciente desarrolla una infección seria hasta que ésta se resuelva (Ver Advertencias y Precauciones).
- Puede tomar Rofek® independientemente de los alimentos.
- Los comprimidos de Rofek® deben ingerirse enteros, sin masticar, partir o aplastar.

**Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica:** dosis sugerida: 1 comprimido de 5mg, 2 veces al día.

En la Tabla 3 se indica la posología recomendada de Rofek® en pacientes adultos con artritis reumatoidea<sup>1</sup> o artritis psoriásica<sup>2</sup>, y recomendaciones en poblaciones específicas.

Tabla 3: Posología de Rofek® en artritis reumatoidea y artritis psoriásica activa, ajustes en situaciones específicas

Pacientes adultos	5 mg, 2 veces al día
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor potente del CYP2C19 (ej. fluconazol).	5 mg/día
Insuficiencia renal moderada a severa* Insuficiencia hepática moderada**	5 mg/día
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup>	Interrumpir la administración, cuando el recuento supere 1.000/mm <sup>3</sup> reanudar administración con 5 mg 2, veces al día
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb

<sup>1</sup>: Rofek® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato o DMARDs no biológicas.

<sup>2</sup>: Rofek® se administra en combinación con DMARDs no biológicas, no está establecida su utilidad en monoterapia.

\*: En pacientes sometidos a hemodiálisis, Rofek® debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico no se recomienda una dosis suplementaria post procedimiento.

\*\* : No se recomienda la administración de Rofek® en insuficiencia hepática severa.

### **Colitis Ulcerosa:**

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento.

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

Tabla 4: esquema de tratamiento sugerido en Colitis ulcerosa.



Mantenimiento: 5 mg dos veces al día. El uso de 10 mg dos veces al día más allá de la inducción debe limitarse a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que previamente fallaron a anti-TNF y usarse durante el menor tiempo posible, con una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Utilice la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta (Advertencias y Precauciones). En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual

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) (ver Interacciones medicamentosas) 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 de la dosis y suspensión del tratamiento: Tal y como se describe a continuación, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones de laboratorio:

En caso de dos análisis consecutivos con recuento absoluto de linfocitos < 500/mm<sup>3</sup> o Neutrófilos <500/mm<sup>3</sup> debe interrumpirse el tratamiento. También interrumpir si la Hb <8g/dL o se ve reducción >2g/dL. Reducir a la mitad la dosis en insuficiencia hepática moderada y en insuficiencia renal grave.

Tabla 5: Posología sugerida de Rofek® Colitis Ulcerosa y ajustes en situaciones específicas

	<b>Inducción</b>	<b>Mantenimiento</b>
Pacientes adultos con CU	10 mg, 2 veces al día	5 mg, 2 veces al día
<b>Situación clínica</b>	<b>Ajuste de dosis según tratamiento previo</b>	
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 (ej. fluconazol) con un inhibidor potente del CYP2C19	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia renal leve (Cl Cr 50-80mL/min)  Insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-49mL/min)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia renal grave (Cl Cr 50-80mL/min)	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B)	5 mg, 2 veces al día	5mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C)	No debe utilizarse Tofacitinb	
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Si al repetir en 7 días se confirma valor, suspender administración	
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales < a 1000, la conducta difieren según tratamiento previo )	Reducir dosis a 5 mg 2, veces al día.	Interrumpir la toma , hasta que RAN sea mayor a 1.000, cuando puede reanudarse.
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales en 7 días)	Interrumpir tratamiento	
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb	

## CONTRAINDICACIONES

**Rofek®** está contraindicado en pacientes con

- antecedentes de hipersensibilidad al tofacitinib o a cualquier otro componente del producto.
- Tuberculosis activa,
- infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo
- Lactancia

El uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones:

- uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva,
- insuficiencia cardíaca,
- tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar,
- trastorno hereditario de coagulación,
- neoplasia maligna,
- pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor.

## ADVERTENCIAS

### Infecciones severas:

Infecciones severas y a veces fatales debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus u otros patógenos oportunistas se reportaron en pacientes bajo tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más comunes fueron neumonía, herpes, celulitis, infección urinaria, apendicitis y diverticulitis. Dentro de infecciones oportunistas, la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, pneumocistosis, herpes zoster multidermatomático; infecciones a citomegalovirus, infecciones a virus BK y listeriosis se reportaron en pacientes tratados con tofacitinib. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada, generalmente quienes recibían inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticoides. Otras infecciones severas como coccidioidomicosis pueden presentarse.

Evite el uso de Rofek® en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo las localizadas. La relación riesgo/beneficio del tratamiento debería considerarse antes de iniciar Rofek® en pacientes que presenten:

- Infecciones crónicas o recurrentes
- Exposición a tuberculosis
- Historia de infecciones serias u oportunistas
- Que hayan viajado o residido en áreas endémicas para tuberculosis o micosis
- Condiciones subyacentes que los predispongan a infecciones

Todos los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados ante el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y luego del tratamiento. Éste debería interrumpirse si el paciente desarrollara infección seria, oportunista o sepsis. Todo paciente que desarrolle un nuevo cuadro infeccioso durante el tratamiento con Rofek® debería seguir rápidamente rutina diagnóstica apropiada para inmunocomprometidos; el tratamiento oportuno debería iniciarse y el paciente debería ser controlado adecuadamente.

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

El riesgo de infección puede ser mayor en pacientes linfopénicos. Se recomienda interrupción del tratamiento y monitoreo (Ver Posología y Forma de Administración).

## MORTALIDAD

En un estudio de seguridad llevado a cabo a partir de la comercialización de Tofacitinib se observó que los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o anti-TNF.

## TROMBOSIS

Se ha observado embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos y en reportes posteriores a la comercialización. En un estudio en curso amplio aleatorizado sobre la vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con Artritis Reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, eventos tromboembólicos venosos (ETV) manifestados como eventos de EP se observaron en una incidencia mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF, en particular en pacientes que eran obesos (índice de masa corporal [BMI]  $\geq 30$ ). Muchos de estos eventos de EP fueron serios y tuvieron como resultado la muerte.

Evite tofacitinib 10 mg dos veces por día en pacientes de riesgo. Suspenda Rofek® (tofacitinib) y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (ver ADVERTENCIAS ).

## Tuberculosis

Los pacientes deberían ser evaluados y testados para tuberculosis latente o activa y deberían seguirse las guías adecuadas antes de la administración de Rofek®. La terapia antituberculosa debería considerarse antes de administrar Rofek® en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa, en quienes no pueda confirmarse un curso adecuado de tratamiento o en quienes con test negativo para tuberculosis latente pero con factores de riesgo para tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional experto en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión respecto a iniciar tratamiento antituberculoso en un paciente individual.

Los pacientes con tuberculosis latente deberían recibir tratamiento antituberculoso standard antes de administrar Rofek®.

## Reactivación viral

Casos de reactivación de virus herpes, incluyendo herpes zoster, se observaron en ensayos clínicos con tofacitinib. Estudios postmarketing reportaron casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con tofacitinib. Se desconoce el impacto del tofacitinib en hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultado positivo para hepatitis B o C no se incluyeron en ensayos clínicos. Debe evaluarse la presencia de hepatitis viral antes de iniciar terapia con tofacitinib. El riesgo de herpes zoster parece ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib.

## Neoplasias y trastornos mieloproliferativos:

Considerar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia conocida, excepción hecha del tratamiento exitoso de cáncer cutáneo no-melanoma (CCNM), o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en aquellos que desarrollen una neoplasia (ver Reacciones Adversas).

En estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, fueron diagnosticados 11 tumores sólidos y 1 linfoma en 3.328 pacientes que recibieron tofacitinib con o sin DMARD, frente a 0 tumores sólidos o linfomas sobre 809 pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD no biológica durante 12 meses de tratamiento.

En estudios controlados en pacientes con artritis psoriásica activa, se hallaron 3 tumores malignos, excluyendo CCNM en 474 pacientes que recibieron tofacitinib más DMARD no biológica (exposición 6-12 meses), en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes del grupo placebo más DMARD no biológica (exposición 3 meses) y 0 tumores malignos en 106 pacientes del grupo adalimumab más DMARD no biológica (exposición 12 meses). No fueron informados linfomas.

En estudios controlados realizados en pacientes con trasplante renal de-novo, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, corticoides en altas dosis y derivados del ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo relacionado con virus Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con tofacitinib en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

En experiencias postmarketing se observaron otras neoplasias incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.

### **Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)**

Se comunicó CCNM en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda examen frecuente de piel en todos aquellos pacientes con mayor riesgo de cáncer cutáneo.

### **Perforaciones gastrointestinales:**

Se comunicaron eventos de perforaciones gastrointestinales en pacientes tratados con tofacitinib. El fármaco se debe utilizar con precaución en individuos con alto riesgo de perforación gastrointestinal como diverticulitis, enfermedad ulcerosa o en quienes reciban anti inflamatorios no esteroides.

Los pacientes que desarrollen signo-sintomatología gastrointestinal deben ser rápidamente evaluados para descartar perforación gastrointestinal (ver Reacciones Adversas).

### **Antecedentes de embolia pulmonar:**

No debe utilizarse tofacitinib en dosis de 10 mg, 2 veces al día en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar o 1 o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.

### **Hipersensibilidad:**

Se han reportado eventos de hipersensibilidad como angioedema o urticaria (a veces serios); de producirse hipersensibilidad discontinuar inmediatamente el tofacitinib.

### **PRECAUCIONES:**

**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.

### **Anomalías de laboratorio:**

#### **Anormalidades linfocitarias**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con linfocitosis inicial y linfopenia posterior, con valores 10% inferiores a la basal durante 12 meses de tratamiento. Evitar el inicio de la administración en pacientes con recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup>. Monitorear el recuento de linfocitos en el inicio del tratamiento y cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Neutropenia**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con mayor incidencia de neutropenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>) comparado con placebo. Evitar el inicio del tratamiento en pacientes neutropénicos (<1.000 células/mm<sup>3</sup>). En aquellos que desarrollen neutropenia con valores de 500-1.000 células/mm<sup>3</sup>, interrumpir la administración hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea igual o mayor a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes con neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> no se recomienda tratamiento con tofacitinib. Monitorear neutrófilos al inicio, luego a las 4-8 semanas y cada 3 meses de allí en más. Para ajuste de dosis ver Posología y Forma de Administración.

### **Anemia**

Evitar el inicio de tratamiento con tofacitinib en pacientes con Hb <9 g/dL. Suspender la administración en pacientes con Hb <8 g/dL o en quienes la Hb disminuya más de 2 g/dL durante el tratamiento. Controlar Hb al inicio del tratamiento, a las 4-8 semanas y de allí en más cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Elevación de enzimas hepáticas**

La administración de tofacitinib se asoció con aumentos de enzimas hepáticas. Generalmente esto fue más frecuente cuando se lo empleó en combinación con DMARD (principalmente metotrexato). Se recomienda control rutinario de función hepática para identificar posibles casos de hepatopatía inducida por el fármaco. Suspender la administración del tofacitinib hasta que se excluya ese diagnóstico.

### **Elevación de lípidos**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol. Los efectos máximos se desarrollaron dentro de las 6 semanas. Se desconoce la influencia de estas elevaciones sobre morbilidad. Manejar al paciente de acuerdo con las guías y recomendaciones vigentes apropiadas para manejo de hiperlipidemia.

### **Vacunaciones**

Evitar la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con tofacitinib. El intervalo requerido entre vacunación con virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib debe seguir los lineamientos de vacunación respecto a los agentes inmunosupresores. Se observó en un paciente diseminación de la cepa vacunal del virus varicela zoster 16 días después de la vacunación con una vacuna de virus atenuados de varicela zoster y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos, sin infección por varicela y sin anticuerpos anti varicela al inicio del estudio. Se suspendió el Tofacitinib y el paciente se recuperó después de tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Se recomienda antes que el paciente inicie tratamiento con tofacitinib actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes de vacunación.

### **Interacciones con otras drogas:**

En la Tabla 6 se exponen algunas interacciones farmacológicas importantes y la conducta sugerida para evitarlas o manejarlas.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas relevantes cuando tofacitinib es coadministrado con otros fármacos.

<b>Inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inhibidores moderados CYP3A4 coadministrados con inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: fluconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inductores potentes de CYP3A4 (p. ej.: rifampicina)</b>	
Impacto clínico	Disminución de exposición a tofacitinib y posible reducción de actividad
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Fármacos inmunosupresores (p. ej.: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)</b>	
Impacto clínico	Aumento de riesgo de inmunosupresión, la coadministración con DMADs biológicos o inmunosupresores potentes no fue evaluada en ensayos clínicos en AR y APs.
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

En un estudio toxicológico en monos de 39 semanas, la exposición a tofacitinib indujo la aparición de linfomas a niveles de dosis 6 veces superior a la humana (sobre una base de ABC en dosis orales de 5mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico del tofacitinib en estudios sobre ratones y ratas de 6 meses a 2 años de duración respectivamente. El tofacitinib a niveles de exposición de alrededor de 34 veces superior a la humana, no fue carcinogénico en ratones. En ratas causó tumores benignos de células

de Leydig, tumores de tejido adiposo pardo y linfomas a niveles de dosis 30 veces superiores a las humanas.

El tofacitinib no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa en bacterias; pero fue positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas in-vitro en linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en su ausencia. El tofacitinib fue negativo en el test in-vivo de micronúcleos en ratas y en estudio in-vitro de mutación CHO/HGPRT y en el análisis in-vivo de síntesis de ADN no programada.

En ratas el tofacitinib redujo la fertilidad en hembras a niveles de dosis 17 veces superiores a las humanas (sobre la base de ABC en dosis orales de 10mg/kg/día). No hubo alteraciones de fertilidad en ratas con niveles de dosis equivalentes a las humanas. El tofacitinib en niveles de dosis equivalentes a 113 veces a las humanas, no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos, movilidad espermática o concentración espermática.

## Embarazo:

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico.

Los datos disponibles con el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la colitis ulcerosa durante el embarazo.

**Como medida de precaución, el uso de Rofek® (tofacitinib) está contraindicado durante el embarazo.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos feticidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver a continuación)

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente

### *Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad*

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad está asociado con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea o colitis ulcerosa. Los eventos adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

### Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día 73 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos

de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

### **Lactancia:**

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y al menos 18 horas después de la última dosis de Rofek® (Tofacitinib) (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

**Como medida de precaución, el uso de ROFEK® (tofacitinib) está contraindicado durante la lactancia.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

### **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia del tofacitinib no han sido evaluadas en población pediátrica.

### **Mujeres y hombres en edad reproductiva:**

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico. Se desconoce cómo estos hallazgos pueden extrapolarse a mujeres. Sin embargo, se recomienda planificación y prevención de embarazo en mujeres. Asimismo, en animales el tofacitinib redujo la fertilidad, se desconoce si estos efectos son reversibles.

### **Empleo en geriatría:**

En estudios clínicos en artritis reumatoidea con un total de 3315 pacientes, 505 tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

En colitis ulcerosa se trataron con Tofacitinib en el programa clínico 1156 pacientes, de ellos 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes > 65 años no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a este grupo de pacientes con Tofacitinib.

**Pacientes diabéticos:** dado que los pacientes diabéticos tienen mayor predisposición a infecciones que la población general, se recomienda tener precaución al tratar pacientes diabéticos con Tofacitinib.

**Pacientes con función renal alterada:**

**Daño leve de función renal:** no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

**Daño renal moderado a severo:** se recomiendan ajustes posológicos, ya que los niveles hemáticos de tofacitinib en esos pacientes pueden ser mayores que en humanos sanos (ver Posología y Forma de Administración). Igual conducta debe seguirse en pacientes sometidos a hemodiálisis.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

**Insuficiencia hepática severa:** Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto no se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Posología y Forma de Administración).

**Insuficiencia hepática moderada:** se recomiendan ajustes posológicos en este tipo de pacientes (ver Posología y Forma de Administración) Los pacientes tratados con tofacitinib e insuficiencia hepática moderada tuvieron mayor concentración de tofacitinib en sangre que quienes no tenían función hepática alterada y fueron tratados Como el incremento de los niveles plasmáticos podría aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas, se sugiere reducciones de dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática leve:** no se requieren ajustes posológicos en este tipo de pacientes.

**Pacientes con serología positiva para hepatitis B o C:** la seguridad y eficacia de tofacitinib en estos pacientes no ha sido estudiada.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Artritis reumatoidea**

Aunque se estudiaron diferentes dosis, se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® en pacientes con artritis reumatoidea es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3) No se recomienda dosis de 10mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En pacientes con artritis reumatoidea, en ensayos controlados doble ciego frente a placebo, tanto en monoterapia o combinado con DMARDs, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones serias (ver ADVERTENCIAS).

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento dentro de los 0 a 3 meses por cualquier evento adverso fue del 4% en el grupo tofacitinib y del 3% en el grupo placebo.

**Infecciones generales:** durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia de infecciones fue del 22% en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día; 20% en el tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 18% en el grupo placebo. Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron: infecciones de vías respiratorias superiores (4%), nasofaringitis (3%) e infecciones urinarias (2%).

**Infecciones serias:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento, se informaron 0,5 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; frente a 1,7 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de tratamiento se informaron 2,7 eventos/100 pacientes/año, en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 2,7 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Las infecciones serias reportados con mayor frecuencia fueron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección urinaria.

**Tuberculosis:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento no se registraron casos de tuberculosis en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día o 10 mg, 2 veces al día. Durante los meses 0 a 12 de tratamiento no se informó tuberculosis en el grupo 5 mg, 2 veces al día; frente a 0,5 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron 10 mg, 2 veces al día. Además se informaron 2 casos de tuberculosis diseminada, la mediana de tiempo de tratamiento hasta el diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango 192 a 950 días). (ver Advertencias).

**Infecciones oportunistas no tuberculosis:** durante los 0 a 3 meses de tratamiento no se informaron infecciones oportunistas en los grupos tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; 10 mg, 2 veces al día o placebo. Durante los meses 0 a 12 de exposición se detectaron 0,3 eventos/100 pacientes/año. La mediana de exposición a tofacitinib hasta el diagnóstico de infección oportunista fue de 8 meses (rango 41 a 698 días). (ver Advertencias).

**Tumores malignos:** durante 0 a 3 meses de tratamiento se informaron 0,3 eventos/100 pacientes/año de tumores malignos excluido CCNM, en los grupos que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día de tofacitinib. Durante 0 a 12 meses de tratamiento, se informaron 0,4 eventos/100 pacientes/año (excluido CCNM) en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 0,6 eventos/100 pacientes/año, en los que recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Un linfoma se presentó fuera del período 0 a 12 meses en un paciente que recibió tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Los cánceres más frecuentemente observados fueron: pulmón y mama, seguidos por cáncer gástrico, colorrectal, renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno. (ver Advertencias).

#### **Anomalías de laboratorio:**

**Linfopenia:** en estudios controlados entre 0 y 3 meses, el recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup> se presentó en el 0,04% de los que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. Recuentos linfocitarios confirmados <500 células/mm<sup>3</sup> se asociaron con aumento de infecciones serias y tratadas. (ver Precauciones ).

**Neutropenia:** durante los primeros 3 meses de exposición, las disminuciones confirmadas de neutrófilos <1.000 células/mm<sup>3</sup>, se presentaron en el 0,07% de los pacientes que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. No se observaron disminuciones confirmadas <500 células/mm<sup>3</sup>. No hubo relación clara entre neutropenia e infecciones serias. (ver Precauciones y Advertencias).

**Elevación de enzimas hepáticas:** se observó aumento de enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior normal (3 x LSN) en los que recibieron tofacitinib, las modificaciones de la pauta posológica tales como reducción de la DMARD o reducción del tofacitinib, produjo reducción o normalización. En los estudios controlados en monoterapia (0 a 3 meses) no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre placebo y quienes recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib 2 veces al día. En estudios del tratamiento de base con DMARD (0 a 3 meses), se evidenciaron elevaciones de ALT de 3 x LNS en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg mg 2 veces al día, respectivamente. En esos estudios, se observó elevaciones de ALT >3 x LNS en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se informó un caso de hepatopatía inducida por fármaco en un paciente tratado con 10 mg 2 veces al día, durante 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT >3 x LNS y elevación de bilirrubina >2 x LNS, que requirieron hospitalización y biopsia hepática.

**Elevación de lípidos:** en estudios clínicos controlados se observó elevación relacionada con la dosis de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos a un mes de exposición y estables en adelante. A continuación se resumen cambios en el perfil lipídico durante los 3 primeros meses de tratamiento en estudios controlados.

- Media colesterol LDL: aumentó 15% en el grupo que recibió tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 19% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media colesterol HDL: aumentó 10% en el grupo que recibió 5 mg, 2 veces al día y 12% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media de la relación LDL/HDL: permanecieron básicamente sin cambios en los tratados con tofacitinib.

Las elevaciones de LDL y ApoB disminuyeron a valores previos al tratamiento con el uso de estatuas.

**Elevación de creatinina sérica:** en estudios clínicos, se observó aumento relacionado con la dosis de creatinina sérica de <0,1 mg/dL a los 12 meses. No obstante, el aumento de la duración de la exposición, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones de creatinina sérica.

#### Otras reacciones adversas

En la Tabla 7 se incluyen reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg, 2 veces al día de tofacitinib, y en al menos un 1% más que lo observado en pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 7: Reacciones adversas presentes en al menos 2% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día con o sin DMARD (0 a 3 meses) y en al menos 1% más que los pacientes que recibieron placebo.

Evento adverso	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día (N = 1336) (%)	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día* (N = 1349) (%)	Placebo (N = 809) (%)
Diarrea	4,0	3,0	2,0
Nasofaringitis	4,0	3,0	3,0
Infección respiratoria alta	4,0	4,0	3,0
Cefalea	4,0	3,0	2,0
Hipertensión	2,0	2,0	1,0

N: pacientes aleatorizados y tratados en 7 estudios clínicos

\* La dosis recomendada de tofacitinib en artritis reumatoide es de 5 mg, 2 veces al día

A continuación se mencionan otras reacciones adversas que se presentaron en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos hemáticos y del sistema hemopoyético: anemia

Infecciones e infestaciones: diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesias

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (a veces mortal)

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática

Trastornos de piel y celular subcutáneo: erupción, prurito, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): CCNM

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

### **Artritis psoriásica**

Se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3). No se recomienda Tofacitinib 10mg 2 veces por día para esta indicación.

En dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego; se evaluó tofacitinib en dosis de 5 y 10 mg, 2 veces al día. El perfil de seguridad verificado fue consistente con lo observado en pacientes con artritis reumatoidea.

### **Colitis ulcerosa:**

Tofacitinib se estudió en pacientes con colitis ulcerosa en 4 estudios controlados con placebo, randomizados, doble ciego y un estudio abierto de extensión.

Las reacciones adversas informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de tofacitinib y  $\geq 1\%$  más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

En los ensayos de inducción las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 10 mg de Tofacitinib, dos veces al día y  $\geq 1\%$  mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y pirexia.

En estudio en mantenimiento las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y  $\geq 1\%$  mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo fueron:

	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día n:198	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día n:196	Placebo n:198
Nasofaringitis	10%	14%	6%
Niveles de colesterol aumentados*	5%	9%	1%
Cefalea	9%	3%	6%
Infección del tracto respiratorio superior	7%	6%	4%
Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	3%	7%	2%
Prurito	3%	6%	4%
Diarrea	2%	5%	3%
Herpes zoster	1%	5%	1%
Gastroenteritis	3%	4%	3%
Anemia	4%	2%	2%
Naúseas	1%	4%	3%

\* incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos plasmáticos, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y CCNM) en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver Advertencias).

Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver Advertencias).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguiente: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y CCNM (ver Advertencias y Precauciones).

### **Experiencia post comercialización**

Se observaron trastornos del sistema inmune, tales como reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe antídoto específico para el tofacitinib. En caso de eventual sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160

Para otras consultas Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

## PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / [www.elea.com](http://www.elea.com)

Elaborado en  
Última revisión:



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 20 de 20

## Proyecto de Rotulo Secundario

**ROFEK®**  
**TOFACITINIB 5mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ROFEK® contiene: Tofacitinib 5mg (como citrato 8,075 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

### PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. [www.elea.com](http://www.elea.com)

Elaborado en ...

**Lote**

**Vencimiento**



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ROFEK® TOFACITINIB 5mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ROFEK® contiene: Tofacitinib 5mg (como citrato 8,075 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor, inhibidor de las quinasas Janus (JAK).

Código ATC: L04AA29

#### INDICACIONES

- Artritis Reumatoidea: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifestaron intolerancia al metotrexato. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato u otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD).
- Artritis psoriásica: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos portadores de artritis psoriásica activa, que no respondieron adecuadamente o presentaron intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos DMARD.
- Colitis Ulcerosa (CU): Rofek®(tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa 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.

No se recomienda la administración de Rofek® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

El citrato de tofacitinib es un inhibidor de quinasas Janus (JAK), se presenta como polvo blanquecino y se lo reconoce con los siguientes nombres: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirolo. [2,3-d] pirimidina-4-ilamino)-beta-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1) o, alternativamente, 3-[(3R, 4R)-4-metil-3-[metil (7H-pirolo[2,3-d] pirimidina-4-II) amino] piperidina-1-II]-3-oxopropanenitrilo. 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1).

Su solubilidad en agua es 2,9 mg/mL y tiene un peso molecular de 312,4 Daltons.

El Tofacitinib es un inhibidor de las JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales provenientes de interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre membrana celular e influyen en procesos de hemopoyesis y función celular inmune. Las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) que modulan actividad intracelular y expresión genética. El Tofacitinib modula vías de señalización en el punto de las JAK y previene la activación de STAT. In vitro el Tofacitinib inhibió la actividad de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones JAK2/JAK2, con IC<sub>50</sub> de 406, 56 y 1377 nM res-

pectivamente. Se desconoce aún la relevancia de combinaciones específicas de JAK sobre la actividad terapéutica del compuesto.

### **Farmacodinamia:**

La administración de tofacitinib se asoció con reducción dosis dependiente de linfocitos CD16/56+ citolíticos circulantes, las disminuciones máximas se producen después de 8 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. Esta disminución generalmente se resuelve luego de 2 a 6 semanas de suspendida la administración. La administración de tofacitinib se asoció con aumentos dosis dependientes de linfocitos B. Las variaciones en los recuentos de linfocitos T circulantes (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

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

Luego del tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea, se observó rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) en suero, la misma se mantuvo durante toda la administración. La disminución de PCR no cambia completamente luego de dos semanas posteriores a la suspensión de la administración; esto indicaría mayor duración farmacodinámica de actividad que la de vida media farmacocinética.

Se observaron cambios semejantes en linfocitos T, células B y PCR en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas séricas totales no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

### **Farmacocinética:**

Luego de administración oral de tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5-1 hora, la vida media de eliminación es de alrededor de 3 horas, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del rango de dosis terapéuticas. Las concentraciones de estado estacionario se consiguieron en 24-48 horas, con acumulación despreciable después de administración 2 veces al día.

**Absorción:** la biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La coadministración de tofacitinib y una comida con alto contenido graso no produjo cambio alguno en el ABC (área bajo la curva); mientras que la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) se redujo un 32%. En ensayos clínicos el tofacitinib se administró sin importar las comidas.

**Distribución:** luego de administración iv, el volumen de distribución fue de 87 litros. El tofacitinib se une alrededor del 40% a proteínas, principalmente a albúmina; parece no unirse al  $\alpha$ 1- glicoproteína ácida. El fármaco se distribuye igualmente entre plasma y eritrocitos.

**Metabolismo y excreción:** la depuración de tofacitinib corresponde en un 70% al metabolismo hepático y un 30% a excreción renal del compuesto madre. El metabolismo del tofacitinib se realiza principalmente por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C19. En un estudio en humanos con tofacitinib radiomarcado, más del 65% de la radioactividad correspondió a tofacitinib sin metabolizar, el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radioactividad total. La actividad del tofacitinib se atribuye a la molécula entera.

**Farmacocinética en poblaciones de pacientes:** El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación en el ABC de tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34%

### Farmacocinética en poblaciones específicas

El análisis farmacocinético poblacional (PK) no evidenció cambio clínicamente relevante en la exposición a tofacitinib, luego de considerar diferencias en función renal (depuración de creatinina) entre pacientes basado en peso, edad, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre peso corporal y  $V_d$  (volumen de distribución), resultando en mayor  $C_{max}$  y  $C_{min}$  (concentración plasmática mínima) en pacientes de menor peso. Esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis.

### Efectos de la alimentación en la absorción oral:

La presencia de alimentos en estómago no modifica significativamente la absorción de tofacitinib.

### Interacción con fármacos:

**Potencial del tofacitinib para influir la farmacocinética de otras drogas:** estudios in-vitro señalan que el tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP encargadas de metabolización de fármacos en humanos (CYP2B6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4), incluso en concentraciones mayores de 80 veces su  $C_{max}$  en estado estacionario correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Además, el tofacitinib no inhibe en forma significativa la actividad de 5'-difosfo-glucosiltransferasas metabolizadoras de fármacos en humanos, incluso en concentraciones 250 veces superiores a la  $C_{max}$  en estado estacionario, correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Datos in-vitro señalan que la posibilidad de que el tofacitinib inhiba transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas es baja. En la Tabla 1 puede verse la dosis sugerida para fármacos coadministrados con tofacitinib.

Tabla 1: Recomendación posológica para fármacos coadministrados con tofacitinib

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Midazolam	Sin ajuste de dosis
Levonorgestrel	Sin ajuste de dosis
Etinilestradiol	Sin ajuste de dosis
Metformina	Sin ajuste de dosis

**Potencial de otras drogas para influir la farmacocinética del tofacitinib:** debido a que el tofacitinib es metabolizado por CYP3A4 es posible que interactúe con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es poco probable que inhibidores del CYP2C19 o P-glicoproteína como único agente, alteren significativamente la farmacocinética del tofacitinib. En la Tabla 2 se indican recomendaciones posológicas para coadministración de tofacitinib con inhibidores o inductores del sistema CYP.

Tabla 2: Influencia de otros fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de Tofacitinib y dosis sugerida de éste.

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Ketoconazol (inhibidor CYP3A)	Tofacitinib 5 mg/día
Fluconazol (inhibidor CYP3A/CYP2C19)	Tofacitinib 5 mg/día
Rifampicina (inhibidor CYP)	Puede disminuir eficacia
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Tacrolimus	Riesgo de inmunosupresión adicional
Ciclosporina	Riesgo de inmunosupresión adicional

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Recomendaciones importantes de administración:

- No inicie la administración de Rofek® en pacientes con recuento absoluto de linfocitos  $<500/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos  $<1.000/\text{mm}^3$  o con niveles de Hemoglobina (Hb)  $<9 \text{ g/dL}$ .
- Se recomienda la interrupción de la administración en el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (Ver Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas).
- Interrumpa la administración de Rofek® si el paciente desarrolla una infección seria hasta que ésta se resuelva (Ver Advertencias y Precauciones).
- Puede tomar Rofek® independientemente de los alimentos.
- Los comprimidos de Rofek® deben ingerirse enteros, sin masticar, partir o aplastar.

**Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica:** dosis sugerida: 1 comprimido de 5mg, 2 veces al día.

En la Tabla 3 se indica la posología recomendada de Rofek® en pacientes adultos con artritis reumatoidea<sup>1</sup> o artritis psoriásica<sup>2</sup>, y recomendaciones en poblaciones específicas.

Tabla 3: Posología de Rofek® en artritis reumatoidea y artritis psoriásica activa, ajustes en situaciones específicas

Pacientes adultos	5 mg, 2 veces al día
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor potente del CYP2C19 (ej. fluconazol).	5 mg/día
Insuficiencia renal moderada a severa* Insuficiencia hepática moderada**	5 mg/día
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup>	Interrumpir la administración, cuando el recuento supere 1.000/mm <sup>3</sup> reanudar administración con 5 mg 2, veces al día
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb

<sup>1</sup>: Rofek® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato o DMARDs no biológicas.

<sup>2</sup>: Rofek® se administra en combinación con DMARDs no biológicas, no está establecida su utilidad en monoterapia.

\*: En pacientes sometidos a hemodiálisis, Rofek® debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico no se recomienda una dosis suplementaria post procedimiento.

\*\* : No se recomienda la administración de Rofek® en insuficiencia hepática severa.

### **Colitis Ulcerosa:**

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento.

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

Tabla 4: esquema de tratamiento sugerido en Colitis ulcerosa.



Mantenimiento: 5 mg dos veces al día. El uso de 10 mg dos veces al día más allá de la inducción debe limitarse a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que previamente fallaron a anti-TNF y usarse durante el menor tiempo posible, con una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Utilice la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta (Advertencias y Precauciones). En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual

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) (ver Interacciones medicamentosas) 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 de la dosis y suspensión del tratamiento: Tal y como se describe a continuación, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones de laboratorio:

En caso de dos análisis consecutivos con recuento absoluto de linfocitos < 500/mm<sup>3</sup> o Neutrófilos <500/mm<sup>3</sup> debe interrumpirse el tratamiento. También interrumpir si la Hb <8g/dL o se ve reducción >2g/dL. Reducir a la mitad la dosis en insuficiencia hepática moderada y en insuficiencia renal grave.

Tabla 5: Posología sugerida de Rofek® Colitis Ulcerosa y ajustes en situaciones específicas

	<b>Inducción</b>	<b>Mantenimiento</b>
Pacientes adultos con CU	10 mg, 2 veces al día	5 mg, 2 veces al día
<b>Situación clínica</b>	<b>Ajuste de dosis según tratamiento previo</b>	
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 (ej. fluconazol) con un inhibidor potente del CYP2C19	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia renal leve (Cl Cr 50-80mL/min)  Insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-49mL/min)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia renal grave (Cl Cr 50-80mL/min)	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B)	5 mg, 2 veces al día	5mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C)	No debe utilizarse Tofacitinb	
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Si al repetir en 7 días se confirma valor, suspender administración	
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales < a 1000, la conducta difieren según tratamiento previo )	Reducir dosis a 5 mg 2, veces al día.	Interrumpir la toma , hasta que RAN sea mayor a 1.000, cuando puede reanudarse.
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales en 7 días)	Interrumpir tratamiento	
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb	

## CONTRAINDICACIONES

**Rofek®** está contraindicado en pacientes con

- antecedentes de hipersensibilidad al tofacitinib o a cualquier otro componente del producto.
- Tuberculosis activa,
- infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo
- Lactancia

El uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones:

- uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva,
- insuficiencia cardíaca,
- tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar,
- trastorno hereditario de coagulación,
- neoplasia maligna,
- pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor.

## ADVERTENCIAS

### Infecciones severas:

Infecciones severas y a veces fatales debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus u otros patógenos oportunistas se reportaron en pacientes bajo tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más comunes fueron neumonía, herpes, celulitis, infección urinaria, apendicitis y diverticulitis. Dentro de infecciones oportunistas, la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, pneumocistosis, herpes zoster multidermatomático; infecciones a citomegalovirus, infecciones a virus BK y listeriosis se reportaron en pacientes tratados con tofacitinib. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada, generalmente quienes recibían inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticoides. Otras infecciones severas como coccidioidomicosis pueden presentarse.

Evite el uso de Rofek® en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo las localizadas. La relación riesgo/beneficio del tratamiento debería considerarse antes de iniciar Rofek® en pacientes que presenten:

- Infecciones crónicas o recurrentes
- Exposición a tuberculosis
- Historia de infecciones serias u oportunistas
- Que hayan viajado o residido en áreas endémicas para tuberculosis o micosis
- Condiciones subyacentes que los predispongan a infecciones

Todos los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados ante el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y luego del tratamiento. Éste debería interrumpirse si el paciente desarrollara infección seria, oportunista o sepsis. Todo paciente que desarrolle un nuevo cuadro infeccioso durante el tratamiento con Rofek® debería seguir rápidamente rutina diagnóstica apropiada para inmunocomprometidos; el tratamiento oportuno debería iniciarse y el paciente debería ser controlado adecuadamente.

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

El riesgo de infección puede ser mayor en pacientes linfopénicos. Se recomienda interrupción del tratamiento y monitoreo (Ver Posología y Forma de Administración).

## MORTALIDAD

En un estudio de seguridad llevado a cabo a partir de la comercialización de Tofacitinib se observó que los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o anti-TNF.

## TROMBOSIS

Se ha observado embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos y en reportes posteriores a la comercialización. En un estudio en curso amplio aleatorizado sobre la vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con Artritis Reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, eventos tromboembólicos venosos (ETV) manifestados como eventos de EP se observaron en una incidencia mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF, en particular en pacientes que eran obesos (índice de masa corporal [BMI]  $\geq 30$ ). Muchos de estos eventos de EP fueron serios y tuvieron como resultado la muerte.

Evite tofacitinib 10 mg dos veces por día en pacientes de riesgo. Suspenda Rofek® (tofacitinib) y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (ver ADVERTENCIAS ).

## Tuberculosis

Los pacientes deberían ser evaluados y testados para tuberculosis latente o activa y deberían seguirse las guías adecuadas antes de la administración de Rofek®. La terapia antituberculosa debería considerarse antes de administrar Rofek® en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa, en quienes no pueda confirmarse un curso adecuado de tratamiento o en quienes con test negativo para tuberculosis latente pero con factores de riesgo para tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional experto en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión respecto a iniciar tratamiento antituberculoso en un paciente individual.

Los pacientes con tuberculosis latente deberían recibir tratamiento antituberculoso standard antes de administrar Rofek®.

## Reactivación viral

Casos de reactivación de virus herpes, incluyendo herpes zoster, se observaron en ensayos clínicos con tofacitinib. Estudios postmarketing reportaron casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con tofacitinib. Se desconoce el impacto del tofacitinib en hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultado positivo para hepatitis B o C no se incluyeron en ensayos clínicos. Debe evaluarse la presencia de hepatitis viral antes de iniciar terapia con tofacitinib. El riesgo de herpes zoster parece ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib.

## Neoplasias y trastornos mieloproliferativos:

Considerar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia conocida, excepción hecha del tratamiento exitoso de cáncer cutáneo no-melanoma (CCNM), o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en aquellos que desarrollen una neoplasia (ver Reacciones Adversas).

En estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, fueron diagnosticados 11 tumores sólidos y 1 linfoma en 3.328 pacientes que recibieron tofacitinib con o sin DMARD, frente a 0 tumores sólidos o linfomas sobre 809 pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD no biológica durante 12 meses de tratamiento.

En estudios controlados en pacientes con artritis psoriásica activa, se hallaron 3 tumores malignos, excluyendo CCNM en 474 pacientes que recibieron tofacitinib más DMARD no biológica (exposición 6-12 meses), en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes del grupo placebo más DMARD no biológica (exposición 3 meses) y 0 tumores malignos en 106 pacientes del grupo adalimumab más DMARD no biológica (exposición 12 meses). No fueron informados linfomas.

En estudios controlados realizados en pacientes con trasplante renal de-novo, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, corticoides en altas dosis y derivados del ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo relacionado con virus Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con tofacitinib en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

En experiencias postmarketing se observaron otras neoplasias incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.

### **Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)**

Se comunicó CCNM en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda examen frecuente de piel en todos aquellos pacientes con mayor riesgo de cáncer cutáneo.

### **Perforaciones gastrointestinales:**

Se comunicaron eventos de perforaciones gastrointestinales en pacientes tratados con tofacitinib. El fármaco se debe utilizar con precaución en individuos con alto riesgo de perforación gastrointestinal como diverticulitis, enfermedad ulcerosa o en quienes reciban anti inflamatorios no esteroides.

Los pacientes que desarrollen signo-sintomatología gastrointestinal deben ser rápidamente evaluados para descartar perforación gastrointestinal (ver Reacciones Adversas).

### **Antecedentes de embolia pulmonar:**

No debe utilizarse tofacitinib en dosis de 10 mg, 2 veces al día en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar o 1 o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.

### **Hipersensibilidad:**

Se han reportado eventos de hipersensibilidad como angioedema o urticaria (a veces serios); de producirse hipersensibilidad discontinuar inmediatamente el tofacitinib.

### **PRECAUCIONES:**

**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.

### **Anomalías de laboratorio:**

#### **Anormalidades linfocitarias**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con linfocitosis inicial y linfopenia posterior, con valores 10% inferiores a la basal durante 12 meses de tratamiento. Evitar el inicio de la administración en pacientes con recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup>. Monitorear el recuento de linfocitos en el inicio del tratamiento y cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Neutropenia**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con mayor incidencia de neutropenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>) comparado con placebo. Evitar el inicio del tratamiento en pacientes neutropénicos (<1.000 células/mm<sup>3</sup>). En aquellos que desarrollen neutropenia con valores de 500-1.000 células/mm<sup>3</sup>, interrumpir la administración hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea igual o mayor a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes con neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> no se recomienda tratamiento con tofacitinib. Monitorear neutrófilos al inicio, luego a las 4-8 semanas y cada 3 meses de allí en más. Para ajuste de dosis ver Posología y Forma de Administración.

### **Anemia**

Evitar el inicio de tratamiento con tofacitinib en pacientes con Hb <9 g/dL. Suspender la administración en pacientes con Hb <8 /g/dL o en quienes la Hb disminuya más de 2 g/dL durante el tratamiento. Controlar Hb al inicio del tratamiento, a las 4-8 semanas y de allí en más cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Elevación de enzimas hepáticas**

La administración de tofacitinib se asoció con aumentos de enzimas hepáticas. Generalmente esto fue más frecuente cuando se lo empleó en combinación con DMARD (principalmente metotrexato). Se recomienda control rutinario de función hepática para identificar posibles casos de hepatopatía inducida por el fármaco. Suspender la administración del tofacitinib hasta que se excluya ese diagnóstico.

### **Elevación de lípidos**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol. Los efectos máximos se desarrollaron dentro de las 6 semanas. Se desconoce la influencia de estas elevaciones sobre morbimortalidad. Manejar al paciente de acuerdo con las guías y recomendaciones vigentes apropiadas para manejo de hiperlipidemia.

### **Vacunaciones**

Evitar la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con tofacitinib. El intervalo requerido entre vacunación con virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib debe seguir los lineamientos de vacunación respecto a los agentes inmunosupresores. Se observó en un paciente diseminación de la cepa vacunal del virus varicela zoster 16 días después de la vacunación con una vacuna de virus atenuados de varicela zoster y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos, sin infección por varicela y sin anticuerpos anti varicela al inicio del estudio. Se suspendió el Tofacitinib y el paciente se recuperó después de tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral

Se recomienda antes que el paciente inicie tratamiento con tofacitinib actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes de vacunación. .

### **Interacciones con otras drogas:**

En la Tabla 6 se exponen algunas interacciones farmacológicas importantes y la conducta sugerida para evitarlas o manejarlas.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas relevantes cuando tofacitinib es coadministrado con otros fármacos.

<b>Inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inhibidores moderados CYP3A4 coadministrados con inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: fluconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inductores potentes de CYP3A4 (p. ej.: rifampicina)</b>	
Impacto clínico	Disminución de exposición a tofacitinib y posible reducción de actividad
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Fármacos inmunosupresores (p. ej.: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)</b>	
Impacto clínico	Aumento de riesgo de inmunosupresión, la coadministración con DMADs biológicos o inmunosupresores potentes no fue evaluada en ensayos clínicos en AR y APs.
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

En un estudio toxicológico en monos de 39 semanas, la exposición a tofacitinib indujo la aparición de linfomas a niveles de dosis 6 veces superior a la humana (sobre una base de ABC en dosis orales de 5mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico del tofacitinib en estudios sobre ratones y ratas de 6 meses a 2 años de duración respectivamente. El tofacitinib a niveles de exposición de alrededor de 34 veces superior a la humana, no fue carcinogénico en ratones. En ratas causó tumores benignos de células

de Leydig, tumores de tejido adiposo pardo y linfomas a niveles de dosis 30 veces superiores a las humanas.

El tofacitinib no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa en bacterias; pero fue positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas in-vitro en linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en su ausencia. El tofacitinib fue negativo en el test in-vivo de micronúcleos en ratas y en estudio in-vitro de mutación CHO/HGPRT y en el análisis in-vivo de síntesis de ADN no programada.

En ratas el tofacitinib redujo la fertilidad en hembras a niveles de dosis 17 veces superiores a las humanas (sobre la base de ABC en dosis orales de 10mg/kg/día). No hubo alteraciones de fertilidad en ratas con niveles de dosis equivalentes a las humanas. El tofacitinib en niveles de dosis equivalentes a 113 veces a las humanas, no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos, movilidad espermática o concentración espermática.

## Embarazo:

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico.

Los datos disponibles con el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la colitis ulcerosa durante el embarazo.

**Como medida de precaución, el uso de Rofek® (tofacitinib) está contraindicado durante el embarazo.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos feticidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver a continuación)

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente

### *Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad*

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad está asociado con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea o colitis ulcerosa. Los eventos adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

### Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día 73 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos

de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

### **Lactancia:**

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y al menos 18 horas después de la última dosis de Rofek® (Tofacitinib) (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

**Como medida de precaución, el uso de ROFEK® (tofacitinib) está contraindicado durante la lactancia.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

### **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia del tofacitinib no han sido evaluadas en población pediátrica.

### **Mujeres y hombres en edad reproductiva:**

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico. Se desconoce cómo estos hallazgos pueden extrapolarse a mujeres. Sin embargo, se recomienda planificación y prevención de embarazo en mujeres. Asimismo, en animales el tofacitinib redujo la fertilidad, se desconoce si estos efectos son reversibles.

### **Empleo en geriatría:**

En estudios clínicos en artritis reumatoidea con un total de 3315 pacientes, 505 tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

En colitis ulcerosa se trataron con Tofacitinib en el programa clínico 1156 pacientes, de ellos 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes > 65 años no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a este grupo de pacientes con Tofacitinib.

**Pacientes diabéticos:** dado que los pacientes diabéticos tienen mayor predisposición a infecciones que la población general, se recomienda tener precaución al tratar pacientes diabéticos con Tofacitinib.

**Pacientes con función renal alterada:**

**Daño leve de función renal:** no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

**Daño renal moderado a severo:** se recomiendan ajustes posológicos, ya que los niveles hemáticos de tofacitinib en esos pacientes pueden ser mayores que en humanos sanos (ver Posología y Forma de Administración). Igual conducta debe seguirse en pacientes sometidos a hemodiálisis.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

**Insuficiencia hepática severa:** Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto no se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Posología y Forma de Administración).

**Insuficiencia hepática moderada:** se recomiendan ajustes posológicos en este tipo de pacientes (ver Posología y Forma de Administración) Los pacientes tratados con tofacitinib e insuficiencia hepática moderada tuvieron mayor concentración de tofacitinib en sangre que quienes no tenían función hepática alterada y fueron tratados Como el incremento de los niveles plasmáticos podría aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas, se sugiere reducciones de dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática leve:** no se requieren ajustes posológicos en este tipo de pacientes.

**Pacientes con serología positiva para hepatitis B o C:** la seguridad y eficacia de tofacitinib en estos pacientes no ha sido estudiada.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Artritis reumatoidea**

Aunque se estudiaron diferentes dosis, se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® en pacientes con artritis reumatoidea es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3) No se recomienda dosis de 10mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En pacientes con artritis reumatoidea, en ensayos controlados doble ciego frente a placebo, tanto en monoterapia o combinado con DMARDs, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones serias (ver ADVERTENCIAS).

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento dentro de los 0 a 3 meses por cualquier evento adverso fue del 4% en el grupo tofacitinib y del 3% en el grupo placebo.

**Infecciones generales:** durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia de infecciones fue del 22% en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día; 20% en el tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 18% en el grupo placebo. Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron: infecciones de vías respiratorias superiores (4%), nasofaringitis (3%) e infecciones urinarias (2%).

**Infecciones serias:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento, se informaron 0,5 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; frente a 1,7 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de tratamiento se informaron 2,7 eventos/100 pacientes/año, en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 2,7 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Las infecciones serias reportados con mayor frecuencia fueron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección urinaria.

**Tuberculosis:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento no se registraron casos de tuberculosis en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día o 10 mg, 2 veces al día. Durante los meses 0 a 12 de tratamiento no se informó tuberculosis en el grupo 5 mg, 2 veces al día; frente a 0,5 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron 10 mg, 2 veces al día. Además se informaron 2 casos de tuberculosis diseminada, la mediana de tiempo de tratamiento hasta el diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango 192 a 950 días). (ver Advertencias).

**Infecciones oportunistas no tuberculosis:** durante los 0 a 3 meses de tratamiento no se informaron infecciones oportunistas en los grupos tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; 10 mg, 2 veces al día o placebo. Durante los meses 0 a 12 de exposición se detectaron 0,3 eventos/100 pacientes/año. La mediana de exposición a tofacitinib hasta el diagnóstico de infección oportunista fue de 8 meses (rango 41 a 698 días). (ver Advertencias).

**Tumores malignos:** durante 0 a 3 meses de tratamiento se informaron 0,3 eventos/100 pacientes/año de tumores malignos excluido CCNM, en los grupos que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día de tofacitinib. Durante 0 a 12 meses de tratamiento, se informaron 0,4 eventos/100 pacientes/año (excluido CCNM) en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 0,6 eventos/100 pacientes/año, en los que recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Un linfoma se presentó fuera del período 0 a 12 meses en un paciente que recibió tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Los cánceres más frecuentemente observados fueron: pulmón y mama, seguidos por cáncer gástrico, colorrectal, renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno. (ver Advertencias).

#### **Anomalías de laboratorio:**

**Linfopenia:** en estudios controlados entre 0 y 3 meses, el recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup> se presentó en el 0,04% de los que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. Recuentos linfocitarios confirmados <500 células/mm<sup>3</sup> se asociaron con aumento de infecciones serias y tratadas. (ver Precauciones).

**Neutropenia:** durante los primeros 3 meses de exposición, las disminuciones confirmadas de neutrófilos <1.000 células/mm<sup>3</sup>, se presentaron en el 0,07% de los pacientes que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. No se observaron disminuciones confirmadas <500 células/mm<sup>3</sup>. No hubo relación clara entre neutropenia e infecciones serias. (ver Precauciones y Advertencias).

**Elevación de enzimas hepáticas:** se observó aumento de enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior normal (3 x LSN) en los que recibieron tofacitinib, las modificaciones de la pauta posológica tales como reducción de la DMARD o reducción del tofacitinib, produjo reducción o normalización. En los estudios controlados en monoterapia (0 a 3 meses) no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre placebo y quienes recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib 2 veces al día. En estudios del tratamiento de base con DMARD (0 a 3 meses), se evidenciaron elevaciones de ALT de 3 x LNS en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg mg 2 veces al día, respectivamente. En esos estudios, se observó elevaciones de ALT >3 x LNS en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se informó un caso de hepatopatía inducida por fármaco en un paciente tratado con 10 mg 2 veces al día, durante 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT >3 x LNS y elevación de bilirrubina >2 x LNS, que requirieron hospitalización y biopsia hepática.

**Elevación de lípidos:** en estudios clínicos controlados se observó elevación relacionada con la dosis de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos a un mes de exposición y estables en adelante. A continuación se resumen cambios en el perfil lipídico durante los 3 primeros meses de tratamiento en estudios controlados.

- Media colesterol LDL: aumentó 15% en el grupo que recibió tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 19% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media colesterol HDL: aumentó 10% en el grupo que recibió 5 mg, 2 veces al día y 12% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media de la relación LDL/HDL: permanecieron básicamente sin cambios en los tratados con tofacitinib.

Las elevaciones de LDL y ApoB disminuyeron a valores previos al tratamiento con el uso de estatuas.

**Elevación de creatinina sérica:** en estudios clínicos, se observó aumento relacionado con la dosis de creatinina sérica de <0,1 mg/dL a los 12 meses. No obstante, el aumento de la duración de la exposición, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones de creatinina sérica.

#### Otras reacciones adversas

En la Tabla 7 se incluyen reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg, 2 veces al día de tofacitinib, y en al menos un 1% más que lo observado en pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 7: Reacciones adversas presentes en al menos 2% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día con o sin DMARD (0 a 3 meses) y en al menos 1% más que los pacientes que recibieron placebo.

Evento adverso	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día (N = 1336) (%)	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día* (N = 1349) (%)	Placebo (N = 809) (%)
Diarrea	4,0	3,0	2,0
Nasofaringitis	4,0	3,0	3,0
Infección respiratoria alta	4,0	4,0	3,0
Cefalea	4,0	3,0	2,0
Hipertensión	2,0	2,0	1,0

N: pacientes aleatorizados y tratados en 7 estudios clínicos

\* La dosis recomendada de tofacitinib en artritis reumatoide es de 5 mg, 2 veces al día

A continuación se mencionan otras reacciones adversas que se presentaron en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos hemáticos y del sistema hemopoyético: anemia

Infecciones e infestaciones: diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesias

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (a veces mortal)

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática

Trastornos de piel y celular subcutáneo: erupción, prurito, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): CCNM

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

### **Artritis psoriásica**

Se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3). No se recomienda Tofacitinib 10mg 2 veces por día para esta indicación.

En dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego; se evaluó tofacitinib en dosis de 5 y 10 mg, 2 veces al día. El perfil de seguridad verificado fue consistente con lo observado en pacientes con artritis reumatoidea.

### **Colitis ulcerosa:**

Tofacitinib se estudió en pacientes con colitis ulcerosa en 4 estudios controlados con placebo, randomizados, doble ciego y un estudio abierto de extensión.

Las reacciones adversas informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de tofacitinib y  $\geq 1\%$  más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

En los ensayos de inducción las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 10 mg de Tofacitinib, dos veces al día y  $\geq 1\%$  mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y pirexia.

En estudio en mantenimiento las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y  $\geq 1\%$  mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo fueron:

	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día n:198	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día n:196	Placebo n:198
Nasofaringitis	10%	14%	6%
Niveles de colesterol aumentados*	5%	9%	1%
Cefalea	9%	3%	6%
Infección del tracto respiratorio superior	7%	6%	4%
Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	3%	7%	2%
Prurito	3%	6%	4%
Diarrea	2%	5%	3%
Herpes zoster	1%	5%	1%
Gastroenteritis	3%	4%	3%
Anemia	4%	2%	2%
Naúseas	1%	4%	3%

\* incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos plasmáticos, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y CCNM) en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver Advertencias).

Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver Advertencias).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguiente: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y CCNM (ver Advertencias y Precauciones).

### **Experiencia post comercialización**

Se observaron trastornos del sistema inmune, tales como reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe antídoto específico para el tofacitinib. En caso de eventual sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160

Para otras consultas Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

## PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / [www.elea.com](http://www.elea.com)

Elaborado en  
Última revisión:



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 20 de 20

**Proyecto de Rotulo Primario**

**ROFEK®**  
**TOFACITINIB 5mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

9 de Septiembre de 2020

**DISPOSICIÓN N° 6824**

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

**CERTIFICADO N° 59285**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000195-20-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
VALSARTAN 80 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662826
VALSARTAN 160 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662839



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **ROFEK®** **TOFACITINIB 5mg** Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto ROFEK® contiene: Tofacitinib 5mg (como citrato 8,075 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor, inhibidor de las quinasas Janus (JAK).

Código ATC: L04AA29

#### **INDICACIONES**

- Artritis Reumatoidea: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifestaron intolerancia al metotrexato. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato u otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD).
- Artritis psoriásica: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos portadores de artritis psoriásica activa, que no respondieron adecuadamente o presentaron intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos DMARD.
- Colitis Ulcerosa (CU): Rofek®(tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa 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.

No se recomienda la administración de Rofek® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

El citrato de tofacitinib es un inhibidor de quinasas Janus (JAK), se presenta como polvo blanquecino y se lo reconoce con los siguientes nombres: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirolo. [2,3-d] pirimidina-4-ilamino)-beta-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1) o, alternativamente, 3-[(3R, 4R)-4-metil-3-[metil (7H-pirolo[2,3-d] pirimidina-4-II) amino] piperidina-1-II]-3-oxopropanenitrilo. 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1=1).

Su solubilidad en agua es 2,9 mg/mL y tiene un peso molecular de 312,4 Daltons.

El Tofacitinib es un inhibidor de las JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales provenientes de interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre membrana celular e influyen en procesos de hemopoyesis y función celular inmune. Las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) que modulan actividad intracelular y expresión genética. El Tofacitinib modula vías de señalización en el punto de las JAK y previene la activación de STAT. In vitro el Tofacitinib inhibió la actividad de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones JAK2/JAK2, con IC<sub>50</sub> de 406, 56 y 1377 nM res-

pectivamente. Se desconoce aún la relevancia de combinaciones específicas de JAK sobre la actividad terapéutica del compuesto.

### **Farmacodinamia:**

La administración de tofacitinib se asoció con reducción dosis dependiente de linfocitos CD16/56+ citolíticos circulantes, las disminuciones máximas se producen después de 8 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. Esta disminución generalmente se resuelve luego de 2 a 6 semanas de suspendida la administración. La administración de tofacitinib se asoció con aumentos dosis dependientes de linfocitos B. Las variaciones en los recuentos de linfocitos T circulantes (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

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

Luego del tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoidea, se observó rápida disminución de la proteína C reactiva (PCR) en suero, la misma se mantuvo durante toda la administración. La disminución de PCR no cambia completamente luego de dos semanas posteriores a la suspensión de la administración; esto indicaría mayor duración farmacodinámica de actividad que la de vida media farmacocinética.

Se observaron cambios semejantes en linfocitos T, células B y PCR en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas séricas totales no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

### **Farmacocinética:**

Luego de administración oral de tofacitinib, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5-1 hora, la vida media de eliminación es de alrededor de 3 horas, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del rango de dosis terapéuticas. Las concentraciones de estado estacionario se consiguieron en 24-48 horas, con acumulación despreciable después de administración 2 veces al día.

**Absorción:** la biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La coadministración de tofacitinib y una comida con alto contenido graso no produjo cambio alguno en el ABC (área bajo la curva); mientras que la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) se redujo un 32%. En ensayos clínicos el tofacitinib se administró sin importar las comidas.

**Distribución:** luego de administración iv, el volumen de distribución fue de 87 litros. El tofacitinib se une alrededor del 40% a proteínas, principalmente a albúmina; parece no unirse al  $\alpha$ 1- glicoproteína ácida. El fármaco se distribuye igualmente entre plasma y eritrocitos.

**Metabolismo y excreción:** la depuración de tofacitinib corresponde en un 70% al metabolismo hepático y un 30% a excreción renal del compuesto madre. El metabolismo del tofacitinib se realiza principalmente por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C19. En un estudio en humanos con tofacitinib radiomarcado, más del 65% de la radioactividad correspondió a tofacitinib sin metabolizar, el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radioactividad total. La actividad del tofacitinib se atribuye a la molécula entera.

**Farmacocinética en poblaciones de pacientes:** El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación en el ABC de tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34%

### Farmacocinética en poblaciones específicas

El análisis farmacocinético poblacional (PK) no evidenció cambio clínicamente relevante en la exposición a tofacitinib, luego de considerar diferencias en función renal (depuración de creatinina) entre pacientes basado en peso, edad, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre peso corporal y  $V_d$  (volumen de distribución), resultando en mayor  $C_{max}$  y  $C_{min}$  (concentración plasmática mínima) en pacientes de menor peso. Esta diferencia no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis.

### Efectos de la alimentación en la absorción oral:

La presencia de alimentos en estómago no modifica significativamente la absorción de tofacitinib.

### Interacción con fármacos:

**Potencial del tofacitinib para influir la farmacocinética de otras drogas:** estudios in-vitro señalan que el tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP encargadas de metabolización de fármacos en humanos (CYP2B6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4), incluso en concentraciones mayores de 80 veces su  $C_{max}$  en estado estacionario correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Además, el tofacitinib no inhibe en forma significativa la actividad de 5'-difosfo-glucosiltransferasas metabolizadoras de fármacos en humanos, incluso en concentraciones 250 veces superiores a la  $C_{max}$  en estado estacionario, correspondientes a una dosis de 10 mg/día. Datos in-vitro señalan que la posibilidad de que el tofacitinib inhiba transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas es baja. En la Tabla 1 puede verse la dosis sugerida para fármacos coadministrados con tofacitinib.

Tabla 1: Recomendación posológica para fármacos coadministrados con tofacitinib

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Midazolam	Sin ajuste de dosis
Levonorgestrel	Sin ajuste de dosis
Etinilestradiol	Sin ajuste de dosis
Metformina	Sin ajuste de dosis

**Potencial de otras drogas para influir la farmacocinética del tofacitinib:** debido a que el tofacitinib es metabolizado por CYP3A4 es posible que interactúe con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es poco probable que inhibidores del CYP2C19 o P-glicoproteína como único agente, alteren significativamente la farmacocinética del tofacitinib. En la Tabla 2 se indican recomendaciones posológicas para coadministración de tofacitinib con inhibidores o inductores del sistema CYP.

Tabla 2: Influencia de otros fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de Tofacitinib y dosis sugerida de éste.

Fármaco coadministrado	Recomendación posológica
Ketoconazol (inhibidor CYP3A)	Tofacitinib 5 mg/día
Fluconazol (inhibidor CYP3A/CYP2C19)	Tofacitinib 5 mg/día
Rifampicina (inhibidor CYP)	Puede disminuir eficacia
Metotrexato	Sin ajuste de dosis
Tacrolimus	Riesgo de inmunosupresión adicional
Ciclosporina	Riesgo de inmunosupresión adicional

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Recomendaciones importantes de administración:

- No inicie la administración de Rofek® en pacientes con recuento absoluto de linfocitos  $<500/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos  $<1.000/\text{mm}^3$  o con niveles de Hemoglobina (Hb)  $<9 \text{ g/dL}$ .
- Se recomienda la interrupción de la administración en el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (Ver Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas).
- Interrumpa la administración de Rofek® si el paciente desarrolla una infección seria hasta que ésta se resuelva (Ver Advertencias y Precauciones).
- Puede tomar Rofek® independientemente de los alimentos.
- Los comprimidos de Rofek® deben ingerirse enteros, sin masticar, partir o aplastar.

**Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica:** dosis sugerida: 1 comprimido de 5mg, 2 veces al día.

En la Tabla 3 se indica la posología recomendada de Rofek® en pacientes adultos con artritis reumatoidea<sup>1</sup> o artritis psoriásica<sup>2</sup>, y recomendaciones en poblaciones específicas.

Tabla 3: Posología de Rofek® en artritis reumatoidea y artritis psoriásica activa, ajustes en situaciones específicas

Pacientes adultos	5 mg, 2 veces al día
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor potente del CYP2C19 (ej. fluconazol).	5 mg/día
Insuficiencia renal moderada a severa* Insuficiencia hepática moderada**	5 mg/día
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup>	Interrumpir la administración, cuando el recuento supere 1.000/mm <sup>3</sup> reanudar administración con 5 mg 2, veces al día
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup>	Suspender administración
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb

<sup>1</sup>: Rofek® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato o DMARDs no biológicas.

<sup>2</sup>: Rofek® se administra en combinación con DMARDs no biológicas, no está establecida su utilidad en monoterapia.

\*: En pacientes sometidos a hemodiálisis, Rofek® debe administrarse luego de la sesión de diálisis, si una dosis es tomada antes del procedimiento dialítico no se recomienda una dosis suplementaria post procedimiento.

\*\* : No se recomienda la administración de Rofek® en insuficiencia hepática severa.

### **Colitis Ulcerosa:**

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento.

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

Tabla 4: esquema de tratamiento sugerido en Colitis ulcerosa.



Mantenimiento: 5 mg dos veces al día. El uso de 10 mg dos veces al día más allá de la inducción debe limitarse a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que previamente fallaron a anti-TNF y usarse durante el menor tiempo posible, con una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Utilice la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta (Advertencias y Precauciones). En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual

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) (ver Interacciones medicamentosas) 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 de la dosis y suspensión del tratamiento: Tal y como se describe a continuación, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones de laboratorio:

En caso de dos análisis consecutivos con recuento absoluto de linfocitos < 500/mm<sup>3</sup> o Neutrófilos <500/mm<sup>3</sup> debe interrumpirse el tratamiento. También interrumpir si la Hb <8g/dL o se ve reducción >2g/dL. Reducir a la mitad la dosis en insuficiencia hepática moderada y en insuficiencia renal grave.

Tabla 5: Posología sugerida de Rofek® Colitis Ulcerosa y ajustes en situaciones específicas

	<b>Inducción</b>	<b>Mantenimiento</b>
Pacientes adultos con CU	10 mg, 2 veces al día	5 mg, 2 veces al día
<b>Situación clínica</b>	<b>Ajuste de dosis según tratamiento previo</b>	
Coadministración con -Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol), -Inhibidor moderado del CYP3A4 (ej. fluconazol) con un inhibidor potente del CYP2C19	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia renal leve (Cl Cr 50-80mL/min)  Insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-49mL/min)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia renal grave (Cl Cr 50-80mL/min)	5 mg, 2 veces al día	5 mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A)	No es necesario ajuste de dosis	
Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B)	5 mg, 2 veces al día	5mg, 1 vez al día
Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C)	No debe utilizarse Tofacitinb	
Pacientes con recuento de linfocitos <500/mm <sup>3</sup>	Si al repetir en 7 días se confirma valor, suspender administración	
Pacientes con recuento total de neutrófilos 500/1.000 mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales < a 1000, la conducta difieren según tratamiento previo )	Reducir dosis a 5 mg 2, veces al día.	Interrumpir la toma , hasta que RAN sea mayor a 1.000, cuando puede reanudarse.
Pacientes con recuento total de neutrófilos <500/mm <sup>3</sup> (en caso de 2 valores secuenciales en 7 días)	Interrumpir tratamiento	
Pacientes con Hemoglobina <8 g/dL o disminución >2 g/dL	Interrumpir la administración hasta normalizar Hb	

## CONTRAINDICACIONES

**Rofek®** está contraindicado en pacientes con

- antecedentes de hipersensibilidad al tofacitinib o a cualquier otro componente del producto.
- Tuberculosis activa,
- infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo
- Lactancia

El uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones:

- uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva,
- insuficiencia cardíaca,
- tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar,
- trastorno hereditario de coagulación,
- neoplasia maligna,
- pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor.

## ADVERTENCIAS

### Infecciones severas:

Infecciones severas y a veces fatales debidas a bacterias, micobacterias, hongos, virus u otros patógenos oportunistas se reportaron en pacientes bajo tratamiento con tofacitinib. Las infecciones más comunes fueron neumonía, herpes, celulitis, infección urinaria, apendicitis y diverticulitis. Dentro de infecciones oportunistas, la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, pneumocistosis, herpes zoster multidermatomático; infecciones a citomegalovirus, infecciones a virus BK y listeriosis se reportaron en pacientes tratados con tofacitinib. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada, generalmente quienes recibían inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticoides. Otras infecciones severas como coccidioidomicosis pueden presentarse.

Evite el uso de Rofek® en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo las localizadas. La relación riesgo/beneficio del tratamiento debería considerarse antes de iniciar Rofek® en pacientes que presenten:

- Infecciones crónicas o recurrentes
- Exposición a tuberculosis
- Historia de infecciones serias u oportunistas
- Que hayan viajado o residido en áreas endémicas para tuberculosis o micosis
- Condiciones subyacentes que los predispongan a infecciones

Todos los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados ante el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y luego del tratamiento. Éste debería interrumpirse si el paciente desarrollara infección seria, oportunista o sepsis. Todo paciente que desarrolle un nuevo cuadro infeccioso durante el tratamiento con Rofek® debería seguir rápidamente rutina diagnóstica apropiada para inmunocomprometidos; el tratamiento oportuno debería iniciarse y el paciente debería ser controlado adecuadamente.

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

El riesgo de infección puede ser mayor en pacientes linfopénicos. Se recomienda interrupción del tratamiento y monitoreo (Ver Posología y Forma de Administración).

## MORTALIDAD

En un estudio de seguridad llevado a cabo a partir de la comercialización de Tofacitinib se observó que los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o anti-TNF.

## TROMBOSIS

Se ha observado embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos y en reportes posteriores a la comercialización. En un estudio en curso amplio aleatorizado sobre la vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con Artritis Reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, eventos tromboembólicos venosos (ETV) manifestados como eventos de EP se observaron en una incidencia mayor en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF, en particular en pacientes que eran obesos (índice de masa corporal [BMI]  $\geq 30$ ). Muchos de estos eventos de EP fueron serios y tuvieron como resultado la muerte.

Evite tofacitinib 10 mg dos veces por día en pacientes de riesgo. Suspenda Rofek® (tofacitinib) y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (ver ADVERTENCIAS ).

## Tuberculosis

Los pacientes deberían ser evaluados y testados para tuberculosis latente o activa y deberían seguirse las guías adecuadas antes de la administración de Rofek®. La terapia antituberculosa debería considerarse antes de administrar Rofek® en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa, en quienes no pueda confirmarse un curso adecuado de tratamiento o en quienes con test negativo para tuberculosis latente pero con factores de riesgo para tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional experto en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión respecto a iniciar tratamiento antituberculoso en un paciente individual.

Los pacientes con tuberculosis latente deberían recibir tratamiento antituberculoso standard antes de administrar Rofek®.

## Reactivación viral

Casos de reactivación de virus herpes, incluyendo herpes zoster, se observaron en ensayos clínicos con tofacitinib. Estudios postmarketing reportaron casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con tofacitinib. Se desconoce el impacto del tofacitinib en hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultado positivo para hepatitis B o C no se incluyeron en ensayos clínicos. Debe evaluarse la presencia de hepatitis viral antes de iniciar terapia con tofacitinib. El riesgo de herpes zoster parece ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib.

## Neoplasias y trastornos mieloproliferativos:

Considerar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia conocida, excepción hecha del tratamiento exitoso de cáncer cutáneo no-melanoma (CCNM), o cuando se considere continuar el tratamiento con tofacitinib en aquellos que desarrollen una neoplasia (ver Reacciones Adversas).

En estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, fueron diagnosticados 11 tumores sólidos y 1 linfoma en 3.328 pacientes que recibieron tofacitinib con o sin DMARD, frente a 0 tumores sólidos o linfomas sobre 809 pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD no biológica durante 12 meses de tratamiento.

En estudios controlados en pacientes con artritis psoriásica activa, se hallaron 3 tumores malignos, excluyendo CCNM en 474 pacientes que recibieron tofacitinib más DMARD no biológica (exposición 6-12 meses), en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes del grupo placebo más DMARD no biológica (exposición 3 meses) y 0 tumores malignos en 106 pacientes del grupo adalimumab más DMARD no biológica (exposición 12 meses). No fueron informados linfomas.

En estudios controlados realizados en pacientes con trasplante renal de-novo, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, corticoides en altas dosis y derivados del ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo relacionado con virus Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con tofacitinib en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

En experiencias postmarketing se observaron otras neoplasias incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas.

### **Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)**

Se comunicó CCNM en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda examen frecuente de piel en todos aquellos pacientes con mayor riesgo de cáncer cutáneo.

### **Perforaciones gastrointestinales:**

Se comunicaron eventos de perforaciones gastrointestinales en pacientes tratados con tofacitinib. El fármaco se debe utilizar con precaución en individuos con alto riesgo de perforación gastrointestinal como diverticulitis, enfermedad ulcerosa o en quienes reciban anti inflamatorios no esteroides.

Los pacientes que desarrollen signo-sintomatología gastrointestinal deben ser rápidamente evaluados para descartar perforación gastrointestinal (ver Reacciones Adversas).

### **Antecedentes de embolia pulmonar:**

No debe utilizarse tofacitinib en dosis de 10 mg, 2 veces al día en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar o 1 o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.

### **Hipersensibilidad:**

Se han reportado eventos de hipersensibilidad como angioedema o urticaria (a veces serios); de producirse hipersensibilidad discontinuar inmediatamente el tofacitinib.

### **PRECAUCIONES:**

**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.

### **Anomalías de laboratorio:**

#### **Anormalidades linfocitarias**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con linfocitosis inicial y linfopenia posterior, con valores 10% inferiores a la basal durante 12 meses de tratamiento. Evitar el inicio de la administración en pacientes con recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup>. Monitorear el recuento de linfocitos en el inicio del tratamiento y cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Neutropenia**

El tratamiento con tofacitinib estuvo asociado con mayor incidencia de neutropenia (<2.000 células/mm<sup>3</sup>) comparado con placebo. Evitar el inicio del tratamiento en pacientes neutropénicos (<1.000 células/mm<sup>3</sup>). En aquellos que desarrollen neutropenia con valores de 500-1.000 células/mm<sup>3</sup>, interrumpir la administración hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea igual o mayor a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes con neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> no se recomienda tratamiento con tofacitinib. Monitorear neutrófilos al inicio, luego a las 4-8 semanas y cada 3 meses de allí en más. Para ajuste de dosis ver Posología y Forma de Administración.

### **Anemia**

Evitar el inicio de tratamiento con tofacitinib en pacientes con Hb <9 g/dL. Suspender la administración en pacientes con Hb <8 g/dL o en quienes la Hb disminuya más de 2 g/dL durante el tratamiento. Controlar Hb al inicio del tratamiento, a las 4-8 semanas y de allí en más cada 3 meses (ver Posología y Forma de Administración).

### **Elevación de enzimas hepáticas**

La administración de tofacitinib se asoció con aumentos de enzimas hepáticas. Generalmente esto fue más frecuente cuando se lo empleó en combinación con DMARD (principalmente metotrexato). Se recomienda control rutinario de función hepática para identificar posibles casos de hepatopatía inducida por el fármaco. Suspender la administración del tofacitinib hasta que se excluya ese diagnóstico.

### **Elevación de lípidos**

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol. Los efectos máximos se desarrollaron dentro de las 6 semanas. Se desconoce la influencia de estas elevaciones sobre morbilidad. Manejar al paciente de acuerdo con las guías y recomendaciones vigentes apropiadas para manejo de hiperlipidemia.

### **Vacunaciones**

Evitar la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con tofacitinib. El intervalo requerido entre vacunación con virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib debe seguir los lineamientos de vacunación respecto a los agentes inmunosupresores. Se observó en un paciente diseminación de la cepa vacunal del virus varicela zoster 16 días después de la vacunación con una vacuna de virus atenuados de varicela zoster y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos, sin infección por varicela y sin anticuerpos anti varicela al inicio del estudio. Se suspendió el Tofacitinib y el paciente se recuperó después de tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Se recomienda antes que el paciente inicie tratamiento con tofacitinib actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes de vacunación.

### **Interacciones con otras drogas:**

En la Tabla 6 se exponen algunas interacciones farmacológicas importantes y la conducta sugerida para evitarlas o manejarlas.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas relevantes cuando tofacitinib es coadministrado con otros fármacos.

<b>Inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inhibidores moderados CYP3A4 coadministrados con inhibidores potentes CYP3A4 (p. ej.: fluconazol)</b>	
Impacto clínico	Aumento de exposición a tofacitinib
Manejo	Ajustar dosis de tofacitinib (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Inductores potentes de CYP3A4 (p. ej.: rifampicina)</b>	
Impacto clínico	Disminución de exposición a tofacitinib y posible reducción de actividad
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)
<b>Fármacos inmunosupresores (p. ej.: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)</b>	
Impacto clínico	Aumento de riesgo de inmunosupresión, la coadministración con DMADs biológicos o inmunosupresores potentes no fue evaluada en ensayos clínicos en AR y APs.
Manejo	No se recomienda coadministración (ver Características Farmacológicas/Propiedades)

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

En un estudio toxicológico en monos de 39 semanas, la exposición a tofacitinib indujo la aparición de linfomas a niveles de dosis 6 veces superior a la humana (sobre una base de ABC en dosis orales de 5mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico del tofacitinib en estudios sobre ratones y ratas de 6 meses a 2 años de duración respectivamente. El tofacitinib a niveles de exposición de alrededor de 34 veces superior a la humana, no fue carcinogénico en ratones. En ratas causó tumores benignos de células

de Leydig, tumores de tejido adiposo pardo y linfomas a niveles de dosis 30 veces superiores a las humanas.

El tofacitinib no fue mutagénico en ensayos de mutación inversa en bacterias; pero fue positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas in-vitro en linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en su ausencia. El tofacitinib fue negativo en el test in-vivo de micronúcleos en ratas y en estudio in-vitro de mutación CHO/HGPRT y en el análisis in-vivo de síntesis de ADN no programada.

En ratas el tofacitinib redujo la fertilidad en hembras a niveles de dosis 17 veces superiores a las humanas (sobre la base de ABC en dosis orales de 10mg/kg/día). No hubo alteraciones de fertilidad en ratas con niveles de dosis equivalentes a las humanas. El tofacitinib en niveles de dosis equivalentes a 113 veces a las humanas, no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos, movilidad espermática o concentración espermática.

## Embarazo:

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico.

Los datos disponibles con el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la colitis ulcerosa durante el embarazo.

**Como medida de precaución, el uso de Rofek® (tofacitinib) está contraindicado durante el embarazo.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos feticidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver a continuación)

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente

### *Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad*

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad está asociado con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea o colitis ulcerosa. Los eventos adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

### Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día 73 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos

de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

### **Lactancia:**

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y al menos 18 horas después de la última dosis de Rofek® (Tofacitinib) (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

**Como medida de precaución, el uso de ROFEK® (tofacitinib) está contraindicado durante la lactancia.** El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

### **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia del tofacitinib no han sido evaluadas en población pediátrica.

### **Mujeres y hombres en edad reproductiva:**

En base a estudios en animales de experimentación, el tofacitinib evidenció potencial teratogénico, feticida, mutagénico, carcinogénico y clastogénico. Se desconoce cómo estos hallazgos pueden extrapolarse a mujeres. Sin embargo, se recomienda planificación y prevención de embarazo en mujeres. Asimismo, en animales el tofacitinib redujo la fertilidad, se desconoce si estos efectos son reversibles.

### **Empleo en geriatría:**

En estudios clínicos en artritis reumatoidea con un total de 3315 pacientes, 505 tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

En colitis ulcerosa se trataron con Tofacitinib en el programa clínico 1156 pacientes, de ellos 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes > 65 años no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a este grupo de pacientes con Tofacitinib.

**Pacientes diabéticos:** dado que los pacientes diabéticos tienen mayor predisposición a infecciones que la población general, se recomienda tener precaución al tratar pacientes diabéticos con Tofacitinib.

#### **Pacientes con función renal alterada:**

**Daño leve de función renal:** no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

**Daño renal moderado a severo:** se recomiendan ajustes posológicos, ya que los niveles hemáticos de tofacitinib en esos pacientes pueden ser mayores que en humanos sanos (ver Posología y Forma de Administración). Igual conducta debe seguirse en pacientes sometidos a hemodiálisis.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

**Insuficiencia hepática severa:** Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto no se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Posología y Forma de Administración).

**Insuficiencia hepática moderada:** se recomiendan ajustes posológicos en este tipo de pacientes (ver Posología y Forma de Administración) Los pacientes tratados con tofacitinib e insuficiencia hepática moderada tuvieron mayor concentración de tofacitinib en sangre que quienes no tenían función hepática alterada y fueron tratados Como el incremento de los niveles plasmáticos podría aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas, se sugiere reducciones de dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática leve:** no se requieren ajustes posológicos en este tipo de pacientes.

**Pacientes con serología positiva para hepatitis B o C:** la seguridad y eficacia de tofacitinib en estos pacientes no ha sido estudiada.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Artritis reumatoidea**

Aunque se estudiaron diferentes dosis, se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® en pacientes con artritis reumatoidea es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3) No se recomienda dosis de 10mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En pacientes con artritis reumatoidea, en ensayos controlados doble ciego frente a placebo, tanto en monoterapia o combinado con DMARDs, las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones serias (ver ADVERTENCIAS).

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento dentro de los 0 a 3 meses por cualquier evento adverso fue del 4% en el grupo tofacitinib y del 3% en el grupo placebo.

**Infecciones generales:** durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia de infecciones fue del 22% en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día; 20% en el tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 18% en el grupo placebo. Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron: infecciones de vías respiratorias superiores (4%), nasofaringitis (3%) e infecciones urinarias (2%).

**Infecciones serias:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento, se informaron 0,5 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; frente a 1,7 eventos/100 pacientes/año en el grupo tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de tratamiento se informaron 2,7 eventos/100 pacientes/año, en el grupo tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 2,7 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Las infecciones serias reportados con mayor frecuencia fueron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección urinaria.

**Tuberculosis:** durante los meses 0 a 3 de tratamiento no se registraron casos de tuberculosis en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día o 10 mg, 2 veces al día. Durante los meses 0 a 12 de tratamiento no se informó tuberculosis en el grupo 5 mg, 2 veces al día; frente a 0,5 eventos/100 pacientes/año en quienes recibieron 10 mg, 2 veces al día. Además se informaron 2 casos de tuberculosis diseminada, la mediana de tiempo de tratamiento hasta el diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango 192 a 950 días). (ver Advertencias).

**Infecciones oportunistas no tuberculosis:** durante los 0 a 3 meses de tratamiento no se informaron infecciones oportunistas en los grupos tofacitinib 5 mg, 2 veces al día; 10 mg, 2 veces al día o placebo. Durante los meses 0 a 12 de exposición se detectaron 0,3 eventos/100 pacientes/año. La mediana de exposición a tofacitinib hasta el diagnóstico de infección oportunista fue de 8 meses (rango 41 a 698 días). (ver Advertencias).

**Tumores malignos:** durante 0 a 3 meses de tratamiento se informaron 0,3 eventos/100 pacientes/año de tumores malignos excluido CCNM, en los grupos que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día de tofacitinib. Durante 0 a 12 meses de tratamiento, se informaron 0,4 eventos/100 pacientes/año (excluido CCNM) en quienes recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 0,6 eventos/100 pacientes/año, en los que recibieron tofacitinib 10 mg, 2 veces al día. Un linfoma se presentó fuera del período 0 a 12 meses en un paciente que recibió tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.

Los cánceres más frecuentemente observados fueron: pulmón y mama, seguidos por cáncer gástrico, colorrectal, renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno. (ver Advertencias).

#### **Anomalías de laboratorio:**

**Linfopenia:** en estudios controlados entre 0 y 3 meses, el recuento absoluto de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup> se presentó en el 0,04% de los que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. Recuentos linfocitarios confirmados <500 células/mm<sup>3</sup> se asociaron con aumento de infecciones serias y tratadas. (ver Precauciones ).

**Neutropenia:** durante los primeros 3 meses de exposición, las disminuciones confirmadas de neutrófilos <1.000 células/mm<sup>3</sup>, se presentaron en el 0,07% de los pacientes que recibieron 5 ó 10 mg, 2 veces al día. No se observaron disminuciones confirmadas <500 células/mm<sup>3</sup>. No hubo relación clara entre neutropenia e infecciones serias. (ver Precauciones y Advertencias).

**Elevación de enzimas hepáticas:** se observó aumento de enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior normal (3 x LSN) en los que recibieron tofacitinib, las modificaciones de la pauta posológica tales como reducción de la DMARD o reducción del tofacitinib, produjo reducción o normalización. En los estudios controlados en monoterapia (0 a 3 meses) no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre placebo y quienes recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib 2 veces al día. En estudios del tratamiento de base con DMARD (0 a 3 meses), se evidenciaron elevaciones de ALT de 3 x LNS en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg mg 2 veces al día, respectivamente. En esos estudios, se observó elevaciones de ALT >3 x LNS en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se informó un caso de hepatopatía inducida por fármaco en un paciente tratado con 10 mg 2 veces al día, durante 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT >3 x LNS y elevación de bilirrubina >2 x LNS, que requirieron hospitalización y biopsia hepática.

**Elevación de lípidos:** en estudios clínicos controlados se observó elevación relacionada con la dosis de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos a un mes de exposición y estables en adelante. A continuación se resumen cambios en el perfil lipídico durante los 3 primeros meses de tratamiento en estudios controlados.

- Media colesterol LDL: aumentó 15% en el grupo que recibió tofacitinib 5 mg, 2 veces al día y 19% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media colesterol HDL: aumentó 10% en el grupo que recibió 5 mg, 2 veces al día y 12% en el que recibió 10 mg, 2 veces al día.
- Media de la relación LDL/HDL: permanecieron básicamente sin cambios en los tratados con tofacitinib.

Las elevaciones de LDL y ApoB disminuyeron a valores previos al tratamiento con el uso de estatuas.

**Elevación de creatinina sérica:** en estudios clínicos, se observó aumento relacionado con la dosis de creatinina sérica de <0,1 mg/dL a los 12 meses. No obstante, el aumento de la duración de la exposición, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones de creatinina sérica.

#### Otras reacciones adversas

En la Tabla 7 se incluyen reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg, 2 veces al día de tofacitinib, y en al menos un 1% más que lo observado en pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 7: Reacciones adversas presentes en al menos 2% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg, 2 veces al día con o sin DMARD (0 a 3 meses) y en al menos 1% más que los pacientes que recibieron placebo.

Evento adverso	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día (N = 1336) (%)	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día* (N = 1349) (%)	Placebo (N = 809) (%)
Diarrea	4,0	3,0	2,0
Nasofaringitis	4,0	3,0	3,0
Infección respiratoria alta	4,0	4,0	3,0
Cefalea	4,0	3,0	2,0
Hipertensión	2,0	2,0	1,0

N: pacientes aleatorizados y tratados en 7 estudios clínicos

\* La dosis recomendada de tofacitinib en artritis reumatoide es de 5 mg, 2 veces al día

A continuación se mencionan otras reacciones adversas que se presentaron en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos hemáticos y del sistema hemopoyético: anemia

Infecciones e infestaciones: diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesias

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (a veces mortal)

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática

Trastornos de piel y celular subcutáneo: erupción, prurito, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y conectivos: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): CCNM

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

### **Artritis psoriásica**

Se recuerda que la dosis recomendada de Rofek® es de 5 mg, 2 veces al día. (Ver tabla 3). No se recomienda Tofacitinib 10mg 2 veces por día para esta indicación.

En dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego; se evaluó tofacitinib en dosis de 5 y 10 mg, 2 veces al día. El perfil de seguridad verificado fue consistente con lo observado en pacientes con artritis reumatoidea.

### **Colitis ulcerosa:**

Tofacitinib se estudió en pacientes con colitis ulcerosa en 4 estudios controlados con placebo, randomizados, doble ciego y un estudio abierto de extensión.

Las reacciones adversas informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de tofacitinib y  $\geq 1\%$  más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

En los ensayos de inducción las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 10 mg de Tofacitinib, dos veces al día y  $\geq 1\%$  mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y pirexia.

En estudio en mantenimiento las reacciones adversas frecuentes informadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y  $\geq 1\%$  mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo fueron:

	Tofacitinib 5 mg, 2 veces al día n:198	Tofacitinib 10 mg, 2 veces al día n:196	Placebo n:198
Nasofaringitis	10%	14%	6%
Niveles de colesterol aumentados*	5%	9%	1%
Cefalea	9%	3%	6%
Infección del tracto respiratorio superior	7%	6%	4%
Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	3%	7%	2%
Prurito	3%	6%	4%
Diarrea	2%	5%	3%
Herpes zoster	1%	5%	1%
Gastroenteritis	3%	4%	3%
Anemia	4%	2%	2%
Naúseas	1%	4%	3%

\* incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos plasmáticos, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y CCNM) en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver Advertencias).

Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver Advertencias).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguiente: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y CCNM (ver Advertencias y Precauciones).

### **Experiencia post comercialización**

Se observaron trastornos del sistema inmune, tales como reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe antídoto específico para el tofacitinib. En caso de eventual sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160

Para otras consultas Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

## PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 / [www.elea.com](http://www.elea.com)

Elaborado en  
Última revisión:



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 20 de 20

## Proyecto de Rotulo Secundario

**ROFEK®**  
**TOFACITINIB 5mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ROFEK® contiene: Tofacitinib 5mg (como citrato 8,075 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

### PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. [www.elea.com](http://www.elea.com)

Elaborado en ...

**Lote**

**Vencimiento**



TORRES Verónica Gabriela  
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 10 DE SEPTIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 6602**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59273**

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 ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ROFEK

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,075 mg
----------------------------------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 122,618 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 61,307 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,625 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,3 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,975 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 Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

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

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor, inhibidor de las quinasas Janus (JAK).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: • Artritis Reumatoidea: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, que no respondieron adecuadamente o manifestaron intolerancia al metotrexato. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato u otros compuestos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD). • Artritis psoriásica: Rofek® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos portadores de artritis psoriásica activa, que no respondieron adecuadamente o presentaron intolerancia al metotrexato u otros compuestos antirreumáticos DMARD. • Colitis Ulcerosa (CU): Rofek®(tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa 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. No se recomienda la administración de Rofek® en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como ciclosporina o azatioprina.

### 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 ECZANE PHARMA SA	2019-5982	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2019-5982	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000245-19-3



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

9 de Septiembre de 2020

**DISPOSICIÓN N° 6602**

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

**CERTIFICADO N° 59273**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000245-19-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,075 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662739



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685