



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1008-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-32641850-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-32641850-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita un nuevo acondicionador secundario, nuevo país de procedencia, nueva presentación de venta y nuevo contenido por unidad de venta para la Especialidad Medicinal denominada XELJANZ / TOFACITINIB (COMO CITRATO), Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg, aprobado por Disposición autorizante N° 2776/13 y Certificado N° 57.134.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64 y el decreto 150/92 (t.o.1993).

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de la nueva presentación de venta.

Que el producto habrá de importarse alternativamente de PUERTO RICO - BELGICA, siendo realizado su Acondicionamiento secundario en: PFIZER PHARMACEUTICALS LLC, KM 1,9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA y en PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH, BETRIEBSSTRATTE FREIBURG, MOOSWALDALLEE 1, 79090, FREIBURG, ALEMANIA, observándose su consumo en ESPAÑA, país que integra el Anexo I del Decreto 150/92.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., el nuevo acondicionador secundario, el nuevo país de procedencia y la nueva presentación de venta y contenido por unidad de venta para la Especialidad Medicinal XELJANZ / TOFACITINIB (COMO CITRATO), Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg; según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones; Documento IF-2018-46590867-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante a fojas 69 del Documento Inicial IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Acéptese el texto del Anexo de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.134 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo.

Expediente N° EX-2018-32641850-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.10.17 17:17:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI1
3071517564
Date: 2018.10.17 17:17:10 -0300

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma PFIZER S.R.L., la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de autorización de Especialidad Medicinal N° 57.134 de acuerdo con los datos que figuran en la tabla al pie, del producto:

Nombre Comercial/Genérico/s: XELJANZ / TOFACITINIB (COMO CITRATO), Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.-

DATO MODIFICAR	A	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Elaborador del granel y acondicionamiento primario		Pfizer Manufacturing Deutschland, GmbH Betriebsstratte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg. ALEMANIA.-----	Pfizer Manufacturing Deutschland, GmbH Betriebsstratte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg. ALEMANIA.-----
Acondicionamiento secundario		Pfizer Pharmaceuticals LLC, KM 1,9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693. ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.----- ----- ----- ----- ----- -----	Pfizer Pharmaceuticals LLC, KM 1,9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693. ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.----- ----- Pfizer Manufacturing Deutschland, GmbH Betriebsstratte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg. ALEMANIA.-----
Presentaciones de venta		Blisters Al/Al y Frascos PEAD: Envases que contienen 60 y 180	<u>Frascos PEAD</u> : Envases que contienen 60 y 180 comprimidos

IF-2018-46590867-APN-DERM#ANMAT

	comprimidos recubiertos.----- ----- ----- -----	recubiertos y <u>Blíster</u> <u>AL/AL</u> : Envases que contienen 56 unidades (4 blisters por 14 unidades cada uno.), 60 y 180 comprimidos recubiertos.-----
Pais de procedencia	Puerto Rico.-----	Puerto Rico – Bélgica.---

El presente Anexo sólo tiene valor probatorio siendo
anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2018-32641850-APN-DGA#ANMAT

Jfs



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-46590867-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Septiembre de 2018

Referencia: Anexo EX-2018-32641850, Certificado N° 57.134.

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

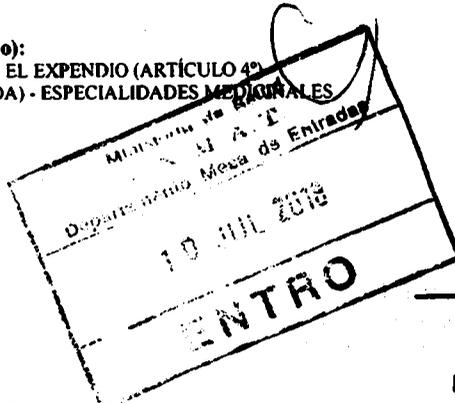
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.20 10:50:42 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.20 10:50:43 -03'00'

Concepto de recibo (código y descripción abonado):

2355 MODIFICACIÓN DE LA PRESENTACIÓN PARA EL EXPENDIO (ARTÍCULO 49)
2505 NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES



Pfizer S.R.L.
Carlos Berg 3669
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788-7000
Fax (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Buenos Aires, Julio de 2018

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

S / D

Ref: Solicitud de Nueva presentación para el expendio

Nuevo acondicionador secundario alternativo

Nuevo país de procedencia

XELJANZ- TOFACITINIB 5MG, Comprimidos Recubiertos- Cert. N° 57.134

De nuestra mayor consideración:

PFIZER SRL, se dirige al Sr. Administrados y por su intermedio a quien corresponda, a fin de solicitar para el producto Xeljanz, Tofacitinib 5mg, Comprimidos Recubiertos, Certificado N° 57.134:

- Nueva presentación para el expendio: 4 blisters de 14 comprimidos recubiertos cada uno
- Nuevo acondicionador secundario alternativo: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldalle 1, Freiburg 79090, Alemania
- Nuevo país de procedencia: Bélgica

A tal fin se adjunta la siguiente documentación:

- Formulario 5.1. Nuevo País de Origen Alternativo
- Copia del Certificado de Habilitación del Establecimiento
- Acreditación de los firmantes
- Copia Autenticada del Certificado del Producto
- Ficha de modificaciones
- Declaración Jurada de No Modificaciones en Métodos de Elaboración y Análisis
- Declaración Jurada de Rótulos y Prospectos
- Declaración Jurada de País de Procedencia
- Copia del Envase secundario (con n° de lote y caducidad) y certificado de análisis, como evidencia de consumo en país de Anexo I.
- Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la EMA

Quedando a la espera de una resolución favorable, aprovechamos la oportunidad para saludar con la mayor referencia.

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

2



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

C

Nro. de recibo: 0011-01352899
Fecha: 03/07/2018

Av. de Mayo 869 (1084)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

C.U.I.T.: 30-66314099-6
IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO
INGRESOS BRUTOS EXENTO
INST. NAC. DE PREV. SOCIAL
INICIO DE ACT.: 2/1/1994

Razón social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA Conceptos:

Nro. CUIT: 30503518518

2505 - NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES

Domicilio legal: Loreto Virrey 2477 - CP:1426

IVA: Responsable inscripto

Importe total: \$9200,00

Son pesos:
nueve mil doscientos con 00/100.-

Total: \$9200,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.

Vigencia hasta: 01/10/2018

Nro. Operación Interbanking (VEP): 000000820383
Exp.: _____

Organismo recaudador: ANMAT

Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

C

Nro. de recibo: 0011-01352900
Fecha: 03/07/2018

C.U.I.T.: 30-66314099-6
IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO
INGRESOS BRUTOS EXENTO
INST. NAC. DE PREV. SOCIAL
INICIO DE ACT.: 2/1/1994

Av. de Mayo 869 (1084)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Razón social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA Conceptos:

Nro. CUIT: 30503518518

2355 - MODIFICACION DE LA PRESENTACION
PARA EL EXPENDIO - ARTICULO 4

Domicilio legal: Loreto Virrey 2477 - CP:1426

IVA: Responsable inscripto

Importe total: \$4100,00

Son pesos:
cuatro mil cien con 00/100.-

Total: \$4100,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.

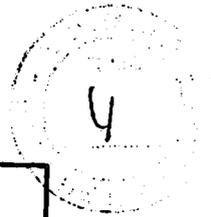
Vigencia hasta: 01/10/2018

Nro. Operación Interbanking (VEP): 000000820380
Exp.: 1

Organismo recaudador: ANMAT

Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



- **Formulario 5.1.**

ANMAT
 ADMINISTRACIÓN
 NACIONAL DE
 MEDICAMENTOS,
 ALIMENTOS Y
 TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUOVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



NOMBRE DEL PRODUCTO: XELJANZ- Tofacitinib 5mg, Comprimidos Recubiertos

TITULAR: Pfizer S.R.L

RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO		Página
1.	Datos del solicitante.			9,15-21
1.1.	Carácter.			9,15-21
1.2.	Datos del titular.			9,15-21
2.	Dirección técnica.			9,22-35
3.	Representante legal.			9,22-35
4.	Datos del producto.			10,36-50
4.1.	Datos del titular del certificado.			10
4.2.	Nombre.			10
4.3.	Clasificación farmacológica.			10
4.4.	Aplicación terapéutica.			10
4.5.	Principios activos.			10
4.6.	País de procedencia autorizado.			11
4.7.	País de origen autorizado.			11
4.8.	Nuevo país de procedencia autorizado.			11
4.9.	Nuevo país de origen solicitado..			11
4.10.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.			11
4.11.	Participación de terceros.(Descripción)			-
4.12.	Participación de terceros.(Contratos)			-
5.	Comprobante del pago de arancel.			2-3
6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.			22-35

1

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



6
AD

NOMBRE DEL PRODUCTO: _____

TITULAR: _____

RESERVADO A.N.M.A.T.	INDICE DE LA PRESENTACIÓN		Página
	TEMA	DOCUMENTO	
	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICIÓN Nº 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente)		
A	Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.		
B	Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales)		
C	Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.		
D	Declaración jurada de que los métodos de elaboración y control, y el período de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.		
E	Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país de Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.		
F	Copia autenticada del certificado de habilitación como importador.		
G	Método de elaboración.		
H	Métodos de control		
I	Estudio de estabilidad.		
J	Copia autenticada del certificado de habilitación del Establecimiento.		
K	Evidencias de comercialización en por lo menos un país del Anexo I del producto elaborado en el país de origen alternativo.		
L	Copia autenticada y consularizada del certificado de país de origen.		

2

IP-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUOVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

1) CONTRATO.

Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.

2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERÁN ACREDITAR LA PERSONERÍA.

Sociedad Anónima y Cooperativa:

a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.

b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.

Sociedad de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:

a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.

Sociedad de Hecho:

a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.

Personas Individuales:

Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.

Apoderados:

Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribano Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1833/91), reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.

3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.

a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.

b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).

c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.

4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERÁN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.

3

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



**CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES
CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.1.
(DISPOSICIÓN 262/95)**

DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR ITEMS DEL ÍNDICE:
ART. 1º	ANEXO II	ANEXO I	2.2	2.3	A, C, K
	ANEXO I	ANEXO I	2.3	2.3	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO I	2.6	2.3	
ART. 2º	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.2	A, B, C, D, E
	ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 4º	ANEXO II (art. 5º)	ANEXO II (art. 5º)	2.5	2.5	A, C, D, E
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II (art. 5º)	2.6	2.5	
	ANEXO II (art. 3º inc. e)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.2	2.6	
	ANEXO II (art. 5º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.5	2.6	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 5º	ANEXO II (art. 3º inc. e)	ARGENTINA (art. 3º)	2.2	2.1	A, C, D, J
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 3º)	2.6	2.1	
	ANEXO II (art. 5º)	ARGENTINA (art. 5º)	2.5	2.4	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 5º)	2.6	2.4	
ART. 7º	ARGENTINA (art. 3º)	ANEXO I (art. 4º)	2.1	2.3	A, C, F, K
ART. 8º	ARGENTINA	ANEXO II (art. 3º inc. e)	2.1	2.2	A, C, D, E, F, L
	ARGENTINA (art. 5º)	ANEXO II (art. 5º)	2.4	2.5	
	ARGENTINA (art. 3º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.1	2.6	
	ARGENTINA (art. 5º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.4	2.6	

**SE PODRÁ SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN
NUEVO PAÍS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN CADA
CASO PAGAR EL ARANCEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN
CORRESPONDIENTE.**

4

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

CORRESPONDE A LA DISPOSICIÓN N° 262/95

1. DATOS DEL SOLICITANTE.

1.1. Carácter (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera).

Pfizer S.R.L- Laboratorio de especialidades medicinales

1.2. Datos del titular:

1.2.1. Nombre: Pfizer S.R.L

1.2.2. Número de legajo: 6469

1.2.3. Número de expediente de habilitación: 1-47-20488-13-9

1.2.4. Domicilio legal: Carlos Berg 3669

1.2.4.1. Dirección: Provincia: Buenos Aires

Calle y número: Carlos Berg 3669

Localidad: CABA

Código Postal: 1437

1.2.4.2. Teléfono: 4788-7000

Fax: 4788-7036

2. DIRECCIÓN TÉCNICA.

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:

2.1.1. Apellido y nombre: Maza Sandra Beatriz

2.1.2. Documento de Identidad N°: 17.327.058

2.1.3. Número de matrícula: 11.278

2.1.4. Expediente de autorización N°: 1-47-23757-12-5

2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:

2.2.1. Apellido y nombre: Lezcano María Cecilia

2.2.2. Documento de Identidad N°: 28.166.707

2.2.3. Número de matrícula: 16.084

2.2.4. Expediente de autorización N°: 1-47-23757-12-5

3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).

3.1. Apellido y nombre: Lezcano María Cecilia

3.2. Expediente de autorización N°:

3.3. Documento de Identidad N°: 28.166.707

5

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO
Nº

5.1



4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre:

4.1.2. Domicilio legal:

4.1.3. Dirección: País:

Calle y número:

Localidad: Código Postal:

Teléfono: Fax:

4.2. Nombre:

4.2.1. Comercial o de marca:

4.2.2. Genérico:

4.3. Clasificación farmacológica:

4.4. Código ATC (aplicación terapéutica):

4.5. Principios activos:

4.5.1. Nombre genérico:	4.5.2. Concentración:	4.5.3. Código OPS:
<input type="text" value="Tofacitinib"/>	<input type="text" value="5 mg"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



4.6. País de procedencia autorizado:	Puerto Rico
4.7. País de origen autorizado:	Alemania (para elaboración y acondicionamiento primario)
4.8. Nuevo país de procedencia solicitado:	Bélgica (exclusivamente para la actividad de exportación)
4.9. Nuevo país de origen solicitado:	Alemania (para acondicionamiento secundario)
4.10. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	(para acondicionamiento secundario)
4.10.1. País de origen:	Alemania
4.10.2. Dirección: País:	Alemania
Calle y número:	Mooswaldalle 1
Localidad:	Freiburg
Código Postal:	79090
Teléfono:	
Fax:	
4.8'. Nuevo país de procedencia solicitado:	—
4.9'. Nuevo país de origen solicitado:	—
4.10'. Datos del nuevo laboratorio ^{sitio de exportación} elaborador solicitado:	
4.10.1'. País de origen:	Bélgica
4.10.2'. Dirección: País:	Bélgica
Calle y número:	Hoge Wei 10
Localidad:	Zaventem
Código Postal:	1910
Teléfono:	
Fax:	
4.8''. Nuevo país de procedencia solicitado:	—
4.9''. Nuevo país de origen solicitado:	—
4.10''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1''. País de origen:	
4.10.2''. Dirección: País:	
Calle y número:	
Localidad:	
Código Postal:	
Teléfono:	
Fax:	

7

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



4.11. Participación de terceros.

4.11.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapas A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapas B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapas C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

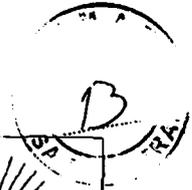
NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1



4.11.2. Control analítico del granel (2):

Etapas A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapas B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapas C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.11.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapas A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

9

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Etapa B: _____
Nombre de la Razón Social: _____
Certificado de habilitación MSAS N°: _____
Nombre Director Técnico: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____ Fax: _____
Provincia: _____ Código Postal: _____

Etapa C: _____
Nombre de la Razón Social: _____
Certificado de habilitación MSAS N°: _____
Nombre Director Técnico: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____ Fax: _____
Provincia: _____ Código Postal: _____

4.11.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A: _____
Nombre de la Razón Social: _____
Certificado de habilitación MSAS N°: _____
Nombre Director Técnico: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____ Fax: _____
Provincia: _____ Código Postal: _____

Etapa B: _____
Nombre de la Razón Social: _____
Certificado de habilitación MSAS N°: _____
Nombre Director Técnico: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____ Fax: _____
Provincia: _____ Código Postal: _____

Etapa C: _____
Nombre de la Razón Social: _____
Certificado de habilitación MSAS N°: _____
Nombre Director Técnico: _____
Domicilio: _____
Teléfono: _____ Fax: _____
Provincia: _____ Código Postal: _____

(3): Indicar separadamente métodos especializados

- **Copia del Certificado de
Habilitación del Establecimiento**



República Argentina

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARÍA DE POLÍTICAS, REGULACIÓN E INSTITUTOS
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

Certifícase que el establecimiento PFIZER S.R.L., ha sido habilitado como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LÁS FORMAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CÁPSULAS, GRAGEAS, POLVOS Y GRANULADOS, EN TODOS LOS CASOS NO ESTÉRILES Y SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES. ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLISTERS, SOBRES Y FRASCOS DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMÉTICOS Y PERFUMES (Edificio I), con planta sita en las calles Carlos Berg N° 3635/50/69/71, Ferré N° 2342/40/50 y Rivera Indarte N° 3718/24, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE CÁPSULAS BLANDAS, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES (Edificio II), con planta sita en las calles Carlos Berg N° 3628/38/40/42 y Ferré N° 2286, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO (Edificio III), sito en la Calle De la Costa s/n (Mercado Central), Localidad de Tapiales, Provincia de Buenos Aires; DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO (Edificio IV), sito en las calles Mariano Acosta N° 2350/70/90, Castañares N° 3222/28/90 y Portela N° 2331/61, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todas las instalaciones funcionan en forma conjunta (NUEVA ESTRUCTURA); encontrándose inscripto en el registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

F-2018-32870-A11-DGA#ANMAT

Expediente N° 1-47-5206-16-8.-

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 10 de julio de 2017.-

Disposición N° 7321/17.-

Legajo N° 6469.-



Lic. Roberto Daniel SIERRAS

Director

DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
ANMAT

17

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 73211

BUENOS AIRES, 04 JUL 2017

VISTO el Expediente n° 1-47-5206-16-8 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma PFIZER SRL, referida a la habilitación de su nueva estructura, en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, la Resolución 155/98 y el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que de acuerdo con lo informado a fojas 178 por el Departamento de Inspecciones de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la Dirección de Vigilancia de Productos para la Salud ha tomado la intervención de su competencia.

U

JMS

1

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

19



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 7321

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Habilitase a la firma PFIZER SRL, la nueva estructura como EDIFICIO I: ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPSULAS, GRAGEAS, POLVOS Y GRANULADOS, EN TODOS LOS CASOS NO ESTERILES Y SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS, NI HORMONALES. ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLISTERS, SOBRES Y FRASCOS DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMETICOS Y PERFUMES con planta sita en la calle Carlos Berg n° 3635/50/69/71, Ferré n° 2342/40/50 y Rivera Indarte n°

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
1

20



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 7321

3718/24 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires; EDIFICIO II: ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE CÁPSULAS BLANDAS, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES con planta sita en Carlos Berg n° 3628/38/40/42 y Ferré n° 2286 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires; EDIFICIO III: DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO sito en Calle De la Costa s/n (Mercado Central), Localidad de Tapiales, Provincia de Buenos Aires; EDIFICIO IV: DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO sito en la calle Mariano Acosta n° 2350/70/90, Castañares n° 3222/28/90 y Portela n° 2331/61 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todas las instalaciones para funcionar en forma conjunta.

ARTICULO 2º.- Establécese que la Dirección Técnica continuara siendo ejercida por la Farmacéutica SANDRA BEATRIZ MAZA, DNI: 17.327.058, Matrícula Nacional N° 11.278.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación conferida por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Cancelase el Certificado de Habilitación, autorizado por la Disposición N° 6169/15, fechado el 7 de agosto de 2015, el cual deberá

Handwritten signatures and initials

21



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 73211

ser presentado en el término de 30 días acompañado de la copia autenticada de la presente disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTICULO 5º.- Acéptanse los planos oficiales obrantes de fojas 158 a 174.

ARTICULO 6º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3º y de la copia de un juego de planos aprobado. Cumplido, archívese.

[Handwritten initials]
jr
msg

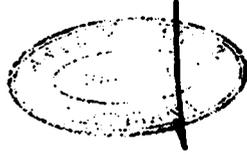
Expediente nº 1-47-5206-16-8

DISPOSICIÓN N°

73211

[Handwritten signature]
Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

- **Acreditación del firmante.**



23

N 016539311

LEGALIZACION

13614 288884



14/08/2013 12:19:11

1 **Folio 491. PRIMERA COPIA. PODER ESPECIAL.** Otorgado por "PFIZER

2 **SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA"** a favor de María Cecilia

3 **LEZCANO. ESCRITURA NÚMERO CIENTO SESENTA Y DOS.** En la Ciudad de

4 Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a los trece días del mes de Junio

5 del año dos mil trece, ante mí, Escribana Autorizante, **COMPARECE:** Anne Marie

6 José Francine NIJS, quien manifiesta ser belga, mayor de edad, casada, titular

7 del Documento Nacional de Identidad número 95.035.136, con domicilio legal en la

8 calle Virrey Loreto número 2477, Capital Federal. La compareciente es persona

9 de mi conocimiento doy fe. **INTERVIENE** en su carácter de Gerente General de

10 la Sociedad que gira en esta Ciudad, bajo la denominación de "PFIZER

11 **SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA"**, CUIT 30-50351851-8, con

12 domicilio legal en la calle Virrey Loreto número 2477, Capital Federal,

13 acreditando la compareciente la existencia legal de la Sociedad que representa,

14 el carácter que invoca y la autorización para este otorgamiento, con la

15 documentación habilitante que relaciono al final de la presente escritura, que

16 asegura se encuentra vigente y la facultad para este acto. Y en el carácter en que

17 concurre la compareciente **EXPONE:** [I] Que dando cumplimiento a lo resuelto

18 en la reunión de Gerencia celebrada el 10 de Junio de 2013, viene por la

19 presente escritura, en ejercicio de la representación invocada, a otorgar **PODER**

20 **ESPECIAL** a favor de María Cecilia LEZCANO, titular del Documento

21 **Nacional de Identidad** número 28.166.707, a los efectos de que actuando en

22 nombre y representación de "PFIZER **SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD**

23 **LIMITADA"**, intervenga en todos los asuntos administrativos en que la Sociedad

24 poderdante tenga interés o sea parte, y en particular en los relativos al registro

25 de productos medicinales y veterinarios, ante todas las autoridades nacionales.



24

N 016539311

provinciales y municipales, Ministerios, Secretarías, direcciones generales, 26
Institutos y demás entidades y reparticiones que de ellos dependan, y en 27
especial los Ministerios de Salud y Ambiente de la Nación y los Ministerios de 28
Salud de todas las Provincias, como así también ante la Administración Nacional 29
de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), pudiendo realizar 30
todos los actos, gestiones y trámites que resulten necesarios, presentar 31
solicitudes, formularios, escritos, documentos y todo género de pruebas, iniciar, 32
activar, proseguir y dar de baja expedientes, notificarse de resoluciones, 33
formular pedidos de aclaraciones y reconsideraciones, y practicar todo acto 34
conducente al mejor desempeño de este mandato, inclusive el de abonar y 35
percibir sumas de dinero relacionadas con los trámites que realice. [II] Por 36
último la compareciente deja constancia: a) Que el presente mandato tendrá 37
vigencia a partir del día de la fecha y hasta tanto no sea revocado por la 38
Sociedad. b) Que la intervención de la Sociedad mandante, por sí o por 39
intermedio de otros mandatarios apoderados al efecto, en los trámites 40
recomendados no revocará ni limitará el apoderamiento, mientras no los sea en 41
forma expresa. c) Que faculta a la apoderada a constituir domicilios especiales. 42
Asimismo la compareciente me solicita expida PRIMERA COPIA de la presente, a 43
sus efectos. **ATESTACIONES DE LA AUTORIZANTE. REPRESENTACION DE** 44
LA COMPARECIENTE: La compareciente Anne Marie José Francine NIDS, 45
acredita la existencia legal de la Sociedad que representa, el carácter que invoca 46
y la autorización para este otorgamiento, con la siguiente documentación 47
habilitante: (1º) Con los Estatutos Sociales aprobados por Decreto del Poder 48
Ejecutivo Nacional de fecha 26 de diciembre de 1955, protocolizados por 49
escritura de fecha 24 de enero de 1956, pasada al folio 49 del Registro de 50



25

N 016539312

1 Contratos Públicos N° 152 de Capital Federal, e inscriptos en el Registro de
2 Público de Comercio con fecha 6 de abril de ese mismo año, bajo el número 374
3 al folio 114 del Libro 50, Tomo A de Estatutos Nacionales. (2°) Con la Reforma
4 de Estatutos aprobada por Decreto del Poder Ejecutivo Nacional de fecha 4 de
5 agosto de 1958, protocolizada por escritura pública de fecha 8 de septiembre de
6 1958, pasada al folio 1190, del Registro de Contratos Públicos ya citado,
7 Inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 1° de Octubre de
8 1958, bajo el número 2165, al folio 227, del Libro 51, Tomo A, de Estatutos
9 Nacionales. (3°) Con la Reforma de Estatutos aprobada por Resolución del
10 Ministerio de Educación y Justicia de fecha 6 de agosto de 1963, protocolizada
11 por escritura pública de fecha 19 de septiembre de 1963, pasada al folio 8300
12 del Registro de Contratos Públicos N° 119, de Capital Federal, inscripto su
13 testimonio en el Registro respectivo con fecha 25 de octubre de 1963, bajo el
14 número 1887, al folio 140 del Libro 58, Tomo A, de Estatutos Nacionales. (4°)
15 Con la Reforma de Estatutos aprobada por Resolución del Ministerio del Interior
16 con fecha 11 de octubre de 1966, protocolizada por escritura pública de fecha 3
17 de noviembre de 1966, pasada al folio 2655, del Registro citado
18 precedentemente, inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 1°
19 de diciembre de 1966, bajo el número 3216, al folio 381, del Libro 62, Tomo A,
20 de Estatutos Nacionales. (5°) Con la escritura de Reforma de Estatutos y
21 Adecuación de los mismos a la Ley 19.550, de fecha 13 de mayo de 1982,
22 pasada al folio 756, del mismo Registro, inscripto su testimonio en el Registro
23 respectivo con fecha 23 de septiembre de 1982, bajo el número 6249, del Libro
24 96, Tomo A., de Estatutos de Sociedades Anónimas Nacionales. (6°) Con la
25 escritura de Reforma de Estatutos otorgada con fecha 15 de agosto de 1985,

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



26

N 016539312

pasada al folio 557, ante mí, en este mismo Registro, a la que me remito, que en 26
testimonio se inscribió en el Registro respectivo con fecha 15 de mayo de 1986, 27
bajo el número 2836 del Libro 102, Tomo A. de Sociedades Anónimas. (7°) Con 28
la escritura de Reforma de Estatutos de fecha 30 de diciembre de 1992, pasada 29
al folio 3424 de este Registro, a la que me remito, inscrita en el Registro 30
respectivo el 16 de febrero de 1993, bajo el número 1029, folio 112, tomo A de 31
S.A. (8°) Con la escritura de Reforma de Estatutos de fecha 7 de junio de 1993, 32
pasada ante mí al folio 909 de este Registro, a la que me remito, inscrita en 33
testimonio en el Registro respectivo el 3 de septiembre de 1993, bajo el número 34
8355, del libro 113, tomo A de S.A. (9°) Con la escritura de protocolización de 35
acta de cambio de domicilio, pasada con fecha 13 de julio de 1993, al folio 1298 36
de este Registro, a la que me remito, inscrita en el Registro respectivo con 37
fecha 13 de agosto de 1993, bajo el número 7520, Libro 113, Tomo A de 38
Sociedades Anónimas. (10°) Con la escritura de protocolización del Acta de 39
Asamblea General Extraordinaria de accionistas celebrada por la Sociedad con 40
fecha 23 de Septiembre de 1998 que aprobó la transformación de la Sociedad en 41
Sociedad de Responsabilidad Limitada, suscripta con el número 693, con fecha 9 42
de Octubre de 1998, al folio 5747 de este Registro, a la que me remito, que en 43
testimonio se inscribió en el Registro respectivo con fecha 27 de Noviembre de 44
1998 bajo el número 9923 del Libro 109 de S.R.L. (11°) Con la escritura de 45
protocolización del Convenio definitivo de Fusión celebrado por la Sociedad, en 46
calidad de (absorbente) y Pharmacia Argentina S.A. (Sociedad absorbida) y de 47
Reforma de Estatutos Sociales otorgada con fecha 11 de agosto de 2005, con el 48
número 331, al folio 1572 de este Registro, inscrita en el Registro respectivo 49
con fecha 3 de Octubre de 2005, bajo el número 7364, Libro 123, Tomo de 50

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Handwritten mark or signature.



27

N 016539313

1 S.R.L., a la que me remito. (12°) Con la escritura de Protocolización del Acuerdo
2 definitivo de Fusión celebrado entre "Pfizer Sociedad de Responsabilidad
3 Limitada" (Sociedad absorbente) y "Searle Argentina S.R.L.", (Sociedad
4 Absorbida), otorgada con fecha 30 de Noviembre de 2007, con el número 823, al
5 folio 5743 de este mismo Registro, inscrita en el Registro respectivo con fecha
6 26 de Marzo de 2008, bajo el número 2820, Libro 128, Tomo de S.R.L., a la que
7 me remito. (13°) Con la escritura de Protocolización del Acuerdo definitivo de
8 Fusión celebrado entre "Pfizer Sociedad de Responsabilidad Limitada" (Sociedad
9 absorbente), "Fort Dodge Sanidad Animal S.A." y "Wyeth S.A.", (sociedades
10 absorbidas), otorgada con fecha 5 de Noviembre de 2010, con el número 527, al
11 folio 2153 de este mismo Registro, a la que me remito, la cual se inscribió en el
12 Registro respectivo con fecha 22 de febrero de 2012 bajo el número 1131 del
13 Libro 138 Tomo de SRL. (14°) Con el texto ordenado de los Estatutos
14 formalizado por escritura número 186, de fecha 13 de Junio de 2012, pasada al
15 Folio 644 de este mismo Registro y su complementaria escritura número 346 de
16 fecha 22 de Octubre de 2012, pasada al folio 1111 de este Registro, a las que
17 me remito, inscritas conjuntamente en el Departamento Registral de Inspección
18 General de Justicia con fecha 9 de Noviembre de 2012, bajo el número 8720,
19 Libro 139 Tomo de S.R.L. (15°) Con el Acta de Reunión Ordinaria de socios
20 celebrada el 23 de Agosto de 2012, labrada a fojas 68/ 69 del libro de Actas
21 número 2 de la Sociedad antes mencionado, de la cual resulta la aprobación de
22 la Reforma del artículo QUINTO de los Estatutos de la Sociedad, en trámite de
23 inscripción en el Registro respectivo. (16°) Con el Acta de la Reunión
24 Extraordinaria de socios celebrada el 19 de diciembre de 2012, labrada a fojas
25 95 a 97, del Libro de Actas número 2 relacionado, de la cual resulta la



28

N 016539313

aprobación de la Reforma del Artículo CUARTO de los Estatutos de la Sociedad, 26
inscripta en el registro respectivo con fecha 13 de Febrero de 2013 bajo el 27
número 1305 Libro 140 Tomo de SRL. (17°) Con la escritura de escisión fusión 28
de la Sociedad, (en calidad de Sociedad escidente), con "Alpharma de Argentina 29
S.R.L." (Sociedad escisionaria incorporante) otorgada con fecha 20 de Diciembre 30
de 2012, con el número 425, al Folio 1381 de este Registro, en trámite de 31
inscripción en el Registro respectivo. (18°) Con el Acta de la reunión de socios 32
celebrada el 6 de Febrero de 2013, labrada de fojas 99 a 101 del Libro 33
relacionado, de la cual resulta la designación de Gerente General de la Sociedad 34
invocada por la compareciente inscripta en el Registro respectivo con fecha 17 35
de Abril de 2013, bajo el número 3363, Libro 140, Tomo de S.R.L. (19°) Con el 36
Acta de Gerencia celebrada el 10 de Junio de 2013, labrada en el Libro de Actas 37
relacionado, de la cual resulta la autorización para este otorgamiento. Tengo a la 38
vista en sus originales la documentación relacionada, la que obra agregada a 39
este Registro, de la siguiente manera: la relacionada en los apartados (1°) a (5°) 40
inclusive, al folio 936, protocolo del año 1984. La relacionada en el apartado 16°, 41
al Folio 1381 de este Registro, protocolo del 2012. La relacionada en el apartado 42
15°, al Folio 5 de este Registro, protocolo año 2013, la relacionada en el 43
apartado (18°) al folio 421 de este Registro, protocolo año 2013. Agrego a la 44
presente la relacionada en apartado 19°. **LEIDA y RATIFICADA** por la 45
compareciente la presente escritura, firma por ante mi, doy fe. Hay una firma: 46
Anne Marie José Francine NUIS. Hay un sello. Ante mí: **Ana Karina LAUTZ.** 47
CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al Folio 491 de este 48
Registro de Contratos Públicos 324 de mi adscripción.- Para la **SOCIEDAD** 49
expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro sellos de actuación notarial 50

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Handwritten mark resembling a stylized 'P' or 'B'.



29

N 016539314

1 numerados correlativamente del número N 016539311 al presente, que firmo y
2 sello en el lugar y fecha de su otorgamiento.

- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25

Handwritten signature and circular notary seal. The seal contains the text: "MAT. 4728" and "ESCRIBANA".



N 016539314

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



L 011500501

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ANA KARINA LAUTZ

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 130614288884/E. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

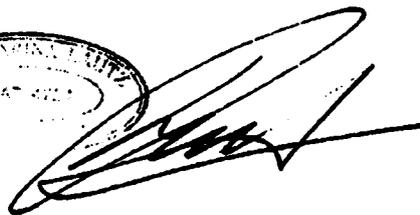
Buenos Aires, Viernes 14 de Junio de 2013




ESC. MABEL CRISTINA BANDACCARI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

Copia certificada en todo de actuación
Notarial N°... T 014115140.....
Buenos Aires..... 14.06.13.....





IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 204



33

T 014115140

Buenos Aires. 14 de Junio de 2013

En mi caracter de escribano Adscripta al Registro N° 324 de Capital Federal

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 05 (Cinco)

foja/s. que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde al Poder Especial otorgado por "PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA." a favor de María Cecilia Lezcano. Escritura número 162 de fecha 13/06/13 pasada al folio 491 del Registro 324 de Capital. Se extiende a solicitud de la Sociedad para ser presentado ante quien corresponda. Conste.-----





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813



DISPOSICIÓN N° **0896**

BUENOS AIRES, 06 FEB 2013

VISTO el Expediente Nro.1-0047-0000-23757-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones se solicita la designación de la Co-Directora Técnica de la firma PFIZER S.R.L.

Que la documentación presentada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que el Departamento de Registro ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490 / 92 y 425 / 10-

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Inscribese a la Farmacéutica Señora MARIA CECILIA LEZCANO,
Matricula Nacional Nro.16084, como Co-Directora Técnica de la firma PFIZER S.R.L.

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1853"

35
A.N.M.A.T.
FOLIO
40
DPTO. DESPACHO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0896

con domicilio en la calle Del Arado S/Nro.- Mercado Central-, Tapiales, Provincia de Buenos Aires, a partir del 21 de Diciembre de 2012.

ARTICULO 2°.- Regístrese, gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente Disposición, cumplido, remítase a la Dirección de Registro, Fiscalización y Sanidad de Fronteras, a sus efectos. Cumplido, archívese PERMANENTE.-

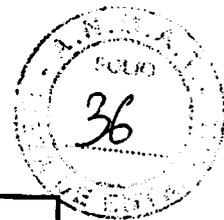
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-23757-12-5

DISPOSICION N°: 0896

HF

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



- **Copia Autenticada del Certificado del Producto**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003083-13-4

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2.76, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XELJANZ

Nombre/s genérico/s: TOFACITINIB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG, ALEMANIA. 79090 - KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO 00693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo:

ESTADOS UNIDOS

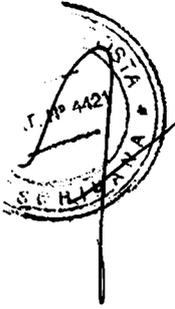
Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XELJANZ.

Clasificación ATC: L04AA29.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA MODERADA A SEVERA QUE HAN TENIDO UNA RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A METOTREXATO. PUEDE UTILIZARSE COMO MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO U OTROS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS NO BIOLÓGICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (DMARD) NO DEBE UTILIZARSE EN COMBINACIÓN CON DMARD BIOLÓGICOS O INMUNOSUPRESORES POTENTES TALES COMO AZATIOPRINA Y CICLOSPORINA.

Concentración/es: 5 mg DE TOFACITINIB (COMO CITRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 122.615 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 61.307 mg, OPADRY II BLANCO 6 mg.

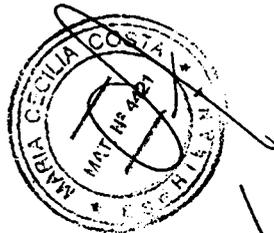
Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/AL Y FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

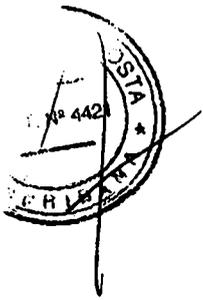
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 20°C HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER
MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH. - PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG,
ALEMANIA. 79090 - KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO OO693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo:
ESTADOS UNIDOS.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado N° 57134, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 MAY 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

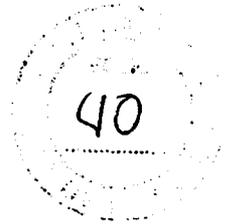
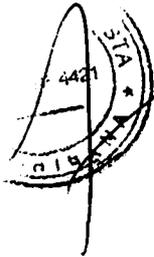
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 2778



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.



ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XELJANZ / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2776/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003083-13-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2776/13.	Prospectos de fs. 207 a 284, corresponde desglosar de fs. 207 a 232.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.134

[Firma manuscrita]



Faint, illegible text in the upper right quadrant of the page.



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007347-14-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° , a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.134 y de acuerdo a lo solicitado por PFIZER S.R.L., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: XELJANZ / TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO TOFACITINIB CITRATO) 5,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2776/13 y tramitado por expediente N° 1-47-0000-003083-13-4.

DATO MODIFICAR	A	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Período de vida útil.		24 (veinticuatro) meses.-	36 (treinta y seis) meses.-

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



[Handwritten signature]

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a PFIZER S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 57.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de

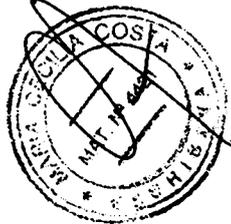
Expediente N° 1-0047-0000-007261-15-8

DISPOSICION N°

1 4 7 3

Jfs

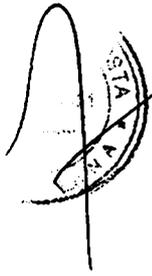
EDUARDO VERNA
SUB-REGISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2016
A.N.M.A.T.



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2776/13 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XELJANZ / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2776/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003083-13-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1182/15.	Prospectos de fs. 75 a 149, corresponden desglosar de fs. 75 a 99.-

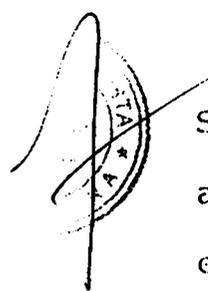
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.





IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días... del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007763-15-2

DISPOSICIÓN N° 2010

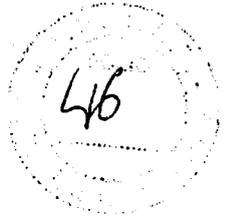
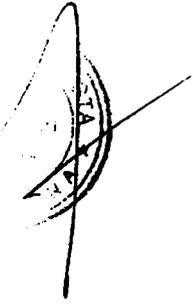
Jfs

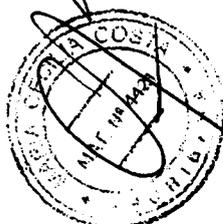
DR. ROBERTO LEDES
Subsecretario Nacional
A.N.M.A.T.

REC
GEC
10/10/18



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT





IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.



[Handwritten signature]

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 2776/13, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.134, la nueva concentración solicitada por la firma **PFIZER S.R.L.**, para la especialidad medicinal denominada **XELJANZ / TOFACITINIB** (como citrato), otorgada según Disposición Nº 2776/13, tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-003038-13-4.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: XELJANZ XR

Nombre/s genérico/s: TOFACITINIB.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA.

Clasificación ATC: L04AA29.

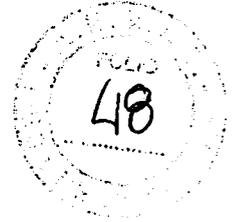
Indicaciones: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA MODERADA A SEVERA QUE HAN TENIDO UNA RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A METOTREXATO. PUEDE UTILIZARSE COMO MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO U OTROS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS NO BIOLÓGICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (DMARD). NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN DE XELJANZ XR EN COMBINACIÓN CON DMARD BIOLÓGICOS O INMUNOSUPRESORES POTENTES TALES COMO AZATIOPRINA Y CICLOSPORINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.



Concentración/es: TOFACITINIB (como citrato) 11 mg.

Excipientes: Sorbitol 152,229 mg, Hidroxietilcelulosa 16,000 mg, Copovidona 2,000 mg, Estearato de Magnesio 2,000 mg, Acetato de Celulosa 10,440 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,960 mg, Opadry Rosa (Hidromelosa 2910, dióxido de titanio, Triacetina, óxido de hierro rojo) 8,000 mg, Opacode Negro 0,100 mg.--+

Envases/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (PEAD).

Origen del producto: Sintético.

Presentación: Estuche que contiene 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: conservar entre 20° - 25° C.

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: PFIZER PHARMACEUTICALS LLC, ROAD Nº 2 KM 58,2, BARCELONETA, PUERTO RICO 00617, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento Acondicionador: PFIZER PHARMACEUTICALS LLC, KM 1.9 ROAD 689, VEGA BAJA PUERTO RICO 00693, ESTADOS UNIDOS.

Establecimiento control de calidad: PFIZER S.R.L.

Domicilio del Establecimiento control de calidad: CARLOS BERG 3669 - CABA - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos primarios de fojas 103, 105, 107, proyectos de rótulos

MARIA



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



[Handwritten signature]

Secundarios de fojas 104, 106, 108; prospectos de fojas 109 a 189, información para el paciente de fojas 190 a 204 a desglosar las fojas 103, 104, 109 a 135, 190 y 194 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 57.134.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a PFIZER S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 57.134, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....

01 DIC 2016

Expediente N° 1-0047-0000-007283-16-6

DISPOSICION N°

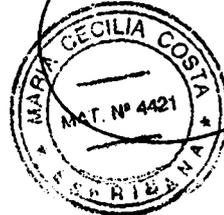
13149

mb

[Handwritten signature]

SECRETARÍA DE POLÍTICAS DE REGULACIÓN E INSTITUTOS A.N.M.A.T.

Copia certificada en foja de actuación
Notarial N°.....7019326210.....
Buenos Aires.....23-05-18.....

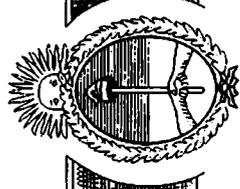


6

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018
10/10/2018



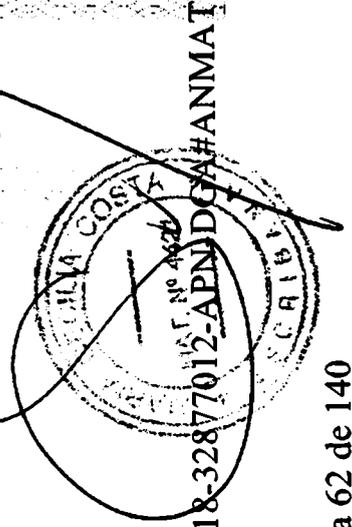
T 019326210

Buenos Aires, 23 de Mayo de 2018
En mi carácter de escribano Titular del Registro N° 2097 de Capital Federal

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 13 (trece)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde al Anexo III del Certificado N° 57134, en referencia al producto XELJANZ, emitido por el Ministerio de Salud A.N.M.A.T., con fecha 13/05/13 y anexos de autorización de modificaciones, último con fecha 01/12/16. Se extiende a solicitud de la Sociedad "PFIZER Sociedad de Responsabilidad Limitada." para ser presentado ante quien corresponda. - Conste.--



19 ABR 2018
EVALUADO

Pfizer S.R.L

Buenos Aires, Abril de 2018

Al Señor Administrador de la
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica
S / D

**Ref: Reinscripción de producto
Xeljanz- Tofacitinib 5mg
Xeljanz XR- Tofacitinib 11mg
Certificado N°57.134**

De nuestra consideración:

PFIZER S.R.L. se dirige al Señor Administrador y por su intermedio a quien corresponda a fin de solicitar la reinscripción de los producto Xeljanz, Tofacitinib 5mg y Xeljanz XR, Tofacitinib 11mg, Certificado N° 57.134, en todas sus formas farmacéuticas.

- XELJANZ, Tofacitinib 5mg- Comprimidos Recubiertos. En todas sus presentaciones aprobadas.
- XELJANZ XR, Tofacitinib 11mg- Comprimidos Recubiertos de Liberación Extendida. En todas sus presentaciones aprobadas.

A tal fin se adjunta:

- Copia autenticada del Certificado de Producto.
- Copia del último proyecto de rótulos aprobado
- Copia del último proyecto de prospecto aprobado con su Disposición autorizante
- Copia de los Prospectos comercializados
- Copia de Envases comercializados
- Copia del pago del arancel de mantenimiento en el registro

Quedando a la espera de una resolución favorable, aprovechamos la oportunidad para saludar al Sr. Administrador con la mayor deferencia.

Pfizer S.R.L.
M. C. ANHUA LEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
REGISTRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



- **Ficha de modificaciones**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad: **Xeljanz/ Tofacitinib 5mg- Comprimidos recubiertos**

Laboratorio: **Pfizer S.R.L.**

Certificado N°: **57.134**

	APROBACION ANTERIOR	MODIFICACIONES
Nombre	Xeljanz	SIN MODIFICACION
Forma Farmacéutica	Comprimidos Recubiertos	SIN MODIFICACION
Envase primario	Frasco de PEAD Blister AL/AL	SIN MODIFICACION
Presentaciones	Envases conteniendo 60 y 180 comprimidos	Frascos de PEAD: Envases conteniendo 60 y 180 comprimidos Blister AL/AL: Envases conteniendo 56 comprimidos
Contenido de unidad de venta	Envases conteniendo 60 y 180 comprimidos	Frascos de PEAD: Envases conteniendo 60 y 180 comprimidos Blister AL/AL: Envases conteniendo 4 blisters de 14 comprimidos cada uno
Elaboración	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.	SIN MODIFICACION
Acondicionamiento Primario	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.	SIN MODIFICACION
Acondicionamiento secundario	Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico	Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o alternativamente Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Procedencia	Puerto Rico	Puerto Rico y/o alternativamente Bélgica
Vida útil	36 meses	SIN MODIFICACION
Forma de conservación	Conservara temperatura entre 20°C -25°C	SIN MODIFICACION
Condición de venta	Venta bajo receta archivada	SIN MODIFICACION
Categoría	Especialidad medicinal	SIN MODIFICACION
Propietario	PFIZER S.R.L.	SIN MODIFICACION

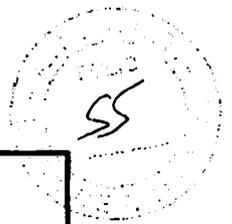
IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SH

FORMULA APROBADA		FORMULA PROPUESTA
Cada comprimido recubierto de Xeljanz contiene:		
Tofacitinib (como citrato)	5.000 mg	SIN MODIFICACION
Celulosa microcristalina	122.615 mg	
Lactosa monohidrato	61.307 mg	
Croscarmelosa sódica	6.000 mg	
Estearato de magnesio	2.000 mg	
Opadry II blanco	6.000 mg	



- **Declaraciones Juradas**



DECLARACION JURADA

Por la presente dejamos expresa constancia que la solicitud de nuevo envase primario sólo introduce modificaciones en el empaque del producto.

Por lo tanto, no se producen variaciones en la estabilidad del producto terminado, permaneciendo inalteradas las metodologías de elaboración, análisis y estabilidad del producto, así como también, las especificaciones de materias primas y producto terminado. Por tal motivo, no se adjuntan métodos de elaboración y control del producto.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping loops and a long tail.



DECLARACION JURADA

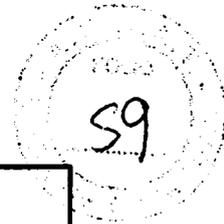
Por la presente dejamos expresa constancia que el contenido de rótulos y prospecto se mantiene idéntico al actualmente autorizado, salvo en lo referente a las modificaciones solicitadas.



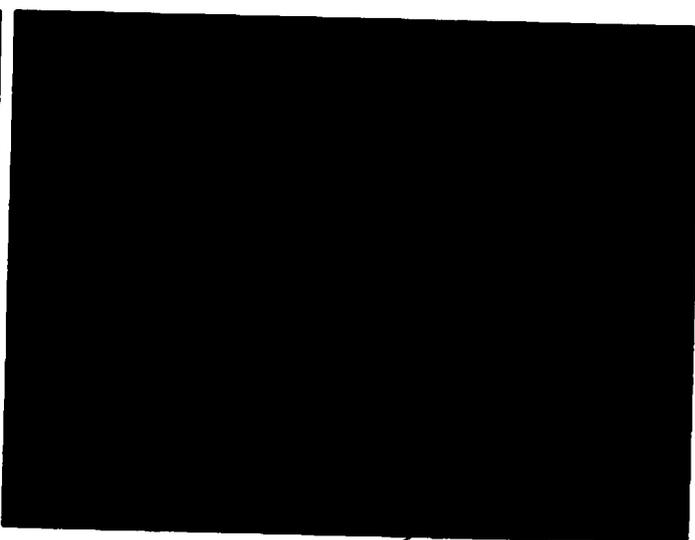
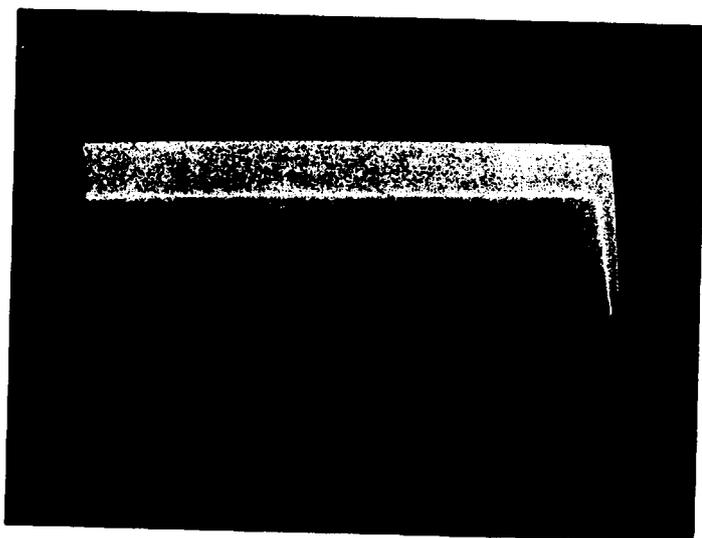
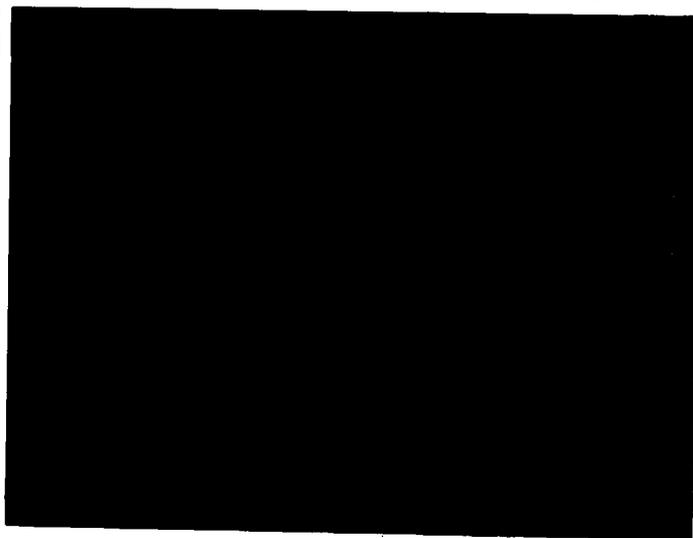
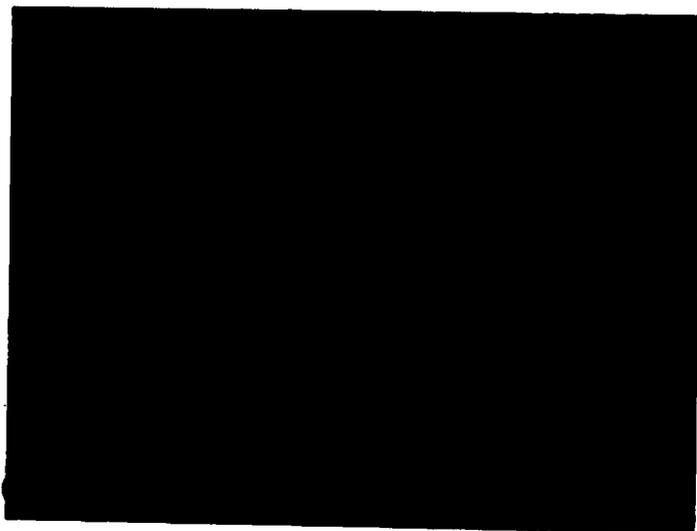
DECLARACION JURADA

Por la presente, dejamos expresa constancia que el país de procedencia, **exclusivamente** para la actividad de exportación de XELJANZ- TOFACITINIB 5MG, Comprimidos Recubiertos, será realizada por Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o alternativamente por Pfizer Company BVBA - Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Bélgica.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping loops and a long tail.



- **Copia del Envase secundario y Certificado de Análisis**



IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH BETRIEBSSTAETTE FREIBURG MOOSWALDALLEE 1 79090 FREIBURG	10-APR-2018 Generated By: Dagmar Michel Page 1 of 3 61
---	---	--

Certificate of Analysis

XELJANZ 5mg FCT 4x14 BLS ES/PT

Destination: Spain/Portugal

Material No.: F000033243	Batch No.: W75080
Manufacturing Date: 25-OCT-2017	Expiry Date: 30-SEP-2020
	Analytical Procedure: 965980-10

Test	Method	Limit	Result
DESCRIPTION			
Result	AP	white round film coated tablet with Pfizer on one side and JKI 5 on the other side	conforms
IDENTIFICATION			
Result	TM-0700A / UV	the UV spectrum of the major peak in the sample chromatogram is consistent with the UV spectrum of the major peak in the standard chromatogram	conforms
Result	TM-0700A / HPLC	the retention time of the main peak in the test chromatogram is comparable to that of the reference standard	conforms
ASSAY			
Result	TM-0700A / HPLC	95.0 - 105.0% of label claim (4.75 - 5.25 mg/tablet, decl. 5 mg)	98.2
CONTENT UNIFORMITY			
Result	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	conforms to current PH. EUR. 2.9.40	conforms
Average	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	-	98.5
Min.	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	-	96.6
Max.	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	-	99.8

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

62

Certificate of Analysis

XELJANZ 5mg FCT 4x14 BLS ES/PT

Destination: Spain/Portugal

Material No.: F000033243 Batch No.: W75080
 Manufacturing Date: 25-OCT-2017 Expiry Date: 30-SEP-2020
 Analytical Procedure: 965980-10

Test	Method	Limit	Result
Stage	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	-	1
Acceptance Value	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	not more than 15%	2
Coefficient of variation	TM-0692A / HPLC; USP <905>; PH. EUR. 2.9.40; JP 6.02	-	0.9
CP-703,058 Result	TM-0700A / HPLC	not more than 0.5% (Area)	< 0.1
INDIVIDUAL UNSPECIFIED DEGRADATION PRODUCTS Result	TM-0700A / HPLC	not more than 0.2%, each (Area)	< 0.1
TOTAL DEGRADATION PRODUCTS Result	TM-0700A / HPLC	not more than 1.0% (Area)	< 0.1
DISINTEGRATION TIME (Medium: water at 37°C, with disks)			
DISINTEGRATION TIME MAX	USP <701>; PH. film coated tablets EUR. 2.9.1; disintegrate within 7 JP 6.09 minutes		4
WATER Result	K.F. / PH. EUR. 2.5.12 METHOD A	not more than 5.5%	3.7

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.

	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH BETRIEBSSTAETTE FREIBURG MOOSWALDALLEE 1 79090 FREIBURG	10-APR-2018 Generated By: Dagmar Michel Page 3 of 3
---	---	--

63

Certificate of Compliance

XELJANZ 5mg FCT 4x14 BLS ES/PT

Destination: Spain/Portugal

Material No.: F000033243
 Batch No.: W75080
 Manufacturing Date: 25-OCT-2017
 Expiry Date: 30-SEP-2020
 Yield: 1310 EA
 Date of Release: 04-APR-2018

I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labelling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorisation of the importing country. The corresponding active ingredient was manufactured in compliance with GMP. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. Any investigations, deviations and discrepancies have been approved.

This batch has been released by a Qualified Person.

This certificate was created by a validated system and is valid without manual signature.

Electronic Signature: Jörg Schemies Lot Release Local Timestamp: 04-APR-2018
 14:30:21 Server Timestamp: 04-APR-2018 14:30:17

IE-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

Documentation is considered PROPRIETARY and is made available for business operations and review by employees and regulatory agencies. Distribution to third parties without prior permission is prohibited.



- **Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la EMA**



Certificate of a Medicinal Product¹
Certificado de Medicamento¹
Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **01/18/121226**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croacia, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacia, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

ARGENTINA

1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Xeljanz Comprimido recubierto con película

1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:

Citrato de tofacitinib; 5 mg; 180 comprimidos

For complete composition including excipients, see attached. ⁴ / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁴

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché? ⁵

sí



Confidential

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

si

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/17/1178/002, 22.3.2017

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) :

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché : ⁸

c

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée : ⁹

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania (también responsable del envasado primario y secundario).

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé ? ¹⁰

no

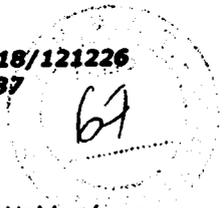
- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait-elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché ? ¹¹

si



Confidential

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

sí

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

sí

3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

sí

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

sí



Confidential

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



68

Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom

Telephone / Teléfono / Téléphone: **+44 (0)20 3660 6000**
Facsimile / Fax / Télécopie: **+44 (0)20 3660 5525**
E-mail / Correo electrónico / Courrier électronique: **certificate@ema.europa.eu**

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Verena Janiak

Signature / Firma / Signature:

Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

13.6.2018



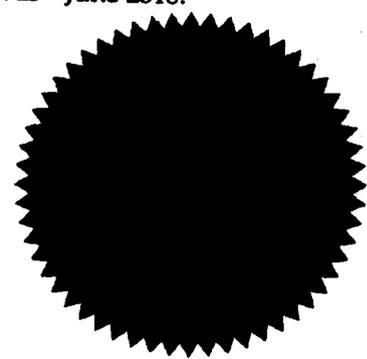
BE IT KNOWN that I, Sunita Kumeri of, 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY that:

The annexed EMEA (European Medicines Agency) Certificate of Medicinal Product is issued and signed by Verena Janiak who is an authorised signatory for EMEA Certificates of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and that therefore full faith should be given to such Certificate in Judicature and thereout.

SIGNED and sealed at 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire aforesaid on 25th June 2018.

Sunita Kumeri
Notary Public
England and Wales



Protocol No: **2/18**

Confidential



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Sunita Kumeri
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	26 June 2018
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-954096
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre	
10. Signature Signature Firma	A. Northcott 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

69

Notas explicativas

¹ El presente certificado, en el formato recomendado por la OMS, fija el estatus del medicamento y del solicitante del certificado en la región exportadora en el momento de la emisión. Es para un único medicamento y en un momento dado, ya que las disposiciones de fabricación y la información aprobada en relación a diferentes formas farmacéuticas y dosis pueden variar.

² Cuando sea posible, se utilizará la denominación común internacional (DCI) o la denominación común nacional (DCN).

³ Se adjunta la fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica.

⁴ La provisión de los detalles de la composición cuantitativa está sujeto al requerimiento del poseedor de la Autorización de la comercialización comunitaria.

⁵ Cuando corresponda, se adjuntarán los detalles de cualesquiera condiciones o restricciones existentes al suministro y uso del medicamento que entra en la autorización de comercialización comunitaria.

⁶ No aplicable.

⁷ Indíquese, cuando corresponda, si la autorización de comercialización comunitaria se ha concedido en circunstancias excepcionales, aprobación condicional o si aún no se ha aprobado el medicamento.

⁸ La persona responsable de la introducción del medicamento en el mercado:

- (a) fabrica la forma farmacéutica terminada;
- (b) envasa y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente; o
- (c) no realiza nada de lo anterior.

⁹ Esta información únicamente puede proporcionarse con el consentimiento del titular de la autorización de comercialización comunitaria o, en el caso de medicamentos no registrados, del solicitante. La no cumplimentación de esta sección (2.3.1) indica que la parte en cuestión no ha aceptado la inclusión de esta información. Hay que señalar que la información relativa al lugar de producción forma parte de la Autorización de comercialización comunitaria. Si cambia éste lugar, ha de actualizarse la autorización de comercialización comunitaria o dejará de tener validez.

¹⁰ Esto hace referencia al documento que resume las razones técnicas por las que se ha autorizado el medicamento.

¹¹ Esto hace referencia a la información sobre el medicamento que forma parte de la autorización de comercialización comunitaria.

¹² En este caso, se exige el permiso del titular de la autorización de comercialización comunitaria para emitir el certificado. Este permiso ha de remitirse a la Agencia Europea de Medicamentos.

¹³ Si aplicable, la razón por la que el medicamento no tiene una autorización de comercialización comunitaria, por ejemplo:

- (a) el medicamento se ha creado exclusivamente para el tratamiento de condiciones, en particular enfermedades tropicales no endémicas en el país de exportación.
- (b) el medicamento se ha reformulado para mejorar su estabilidad en condiciones tropicales.
- (c) el medicamento se ha reformulado para excluir excipientes de uso no autorizado en medicamentos en el país de importación.
- (d) el medicamento se ha reformulado para cumplir un límite de dosificación máximo diferente de un principio activo.
- (e) cualquier otra razón, según se detalla.

¹⁴ "No aplicable" significa que la fabricación tiene lugar en una región distinta a la que emite el certificado del medicamento y que la inspección se lleva a cabo a instancia del país de fabricación.

¹⁵ Los requisitos de buena práctica en la fabricación y control de calidad de los medicamentos a que se hace referencia en el certificado son los incluidos en el informe del trigésimo segundo Comité de expertos sobre especificaciones relativas a preparados farmacéuticos (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1). Las recomendaciones de aplicación específica a los medicamentos biológicos se han formulado por el Comité de expertos de la OMS sobre normalización biológica (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1).

¹⁶ Esta sección se cumplimenta cuando el titular de la autorización de comercialización comunitaria o el solicitante corresponde a los estatus (b) ó (c) descritos en la nota 8 supra. Tiene especial importancia cuando participan contratistas extranjeras en la fabricación del medicamento. En estas circunstancias, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora información para identificar a las partes contratantes responsables de cada etapa de fabricación de la forma farmacéutica terminada e indicar la cuantía y extensión de los controles que se ejercen a cada una de estas partes.

IF-2018-32877012-APN-DGA





RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

IF-2018-32877012-APN-D



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 59,44 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco, redondo de 7,9 mm de diámetro, con "Pfizer" grabado en una cara y "JKI 5" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

XELJANZ en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. XELJANZ puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR.

Posología

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

Ajuste de la dosis

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

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).





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

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis debe mantenerse.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. Cuando el RAL sea superior a 750, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis debe mantenerse.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Cuando el RAN sea superior a 1.000, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (sección 4.4)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave



(aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben continuar con una dosis reducida de 5 mg una vez al día, incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (ver las secciones 4.4 y 5.2). XELJANZ no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

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

Los pacientes de edad avanzada que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de XELJANZ 5 mg y tomarlos con agua.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XELJANZ en niños de 2 años a menores de 18 años. No se dispone de datos.

El uso de XELJANZ en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil no es relevante.

Interacciones farmacológicas

La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo (CYP) P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando de forma concomitante uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

XELJANZ se administra por vía oral con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

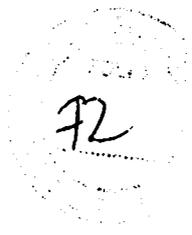
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con otros tratamientos para AR

XELJANZ no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización, en pacientes con AR en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de XELJANZ y MTX *versus* XELJANZ en monoterapia.





Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con AR que toman XELJANZ. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8).

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

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

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

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8).

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la sección 4.2.

Tuberculosis

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

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

Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de XELJANZ según las guías pertinentes.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de XELJANZ en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con XELJANZ. En pacientes tratados con XELJANZ, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses y coreanos tratados, así como en aquellos pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos. Los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo herpes zóster (ver sección 4.2).



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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

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

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

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

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

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 4 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Riesgo cardiovascular

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

Enzimas hepáticas

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver sección 4.8 Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles causas.



de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm³ se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm³. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de 2.000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un RAN inferior a 1.000 células/mm³. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

Control de lípidos

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

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con XELJANZ. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con XELJANZ debe hacerse considerando el grado de inmunocompetencia del paciente.

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



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

Pacientes de edad avanzada

La población de pacientes de edad avanzada tiene, en general, un mayor riesgo de acontecimientos adversos, y de mayor gravedad; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada, ver sección 4.8.

Lactosa

XELJANZ contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de XELJANZ

Debido a que XELJANZ se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a XELJANZ aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

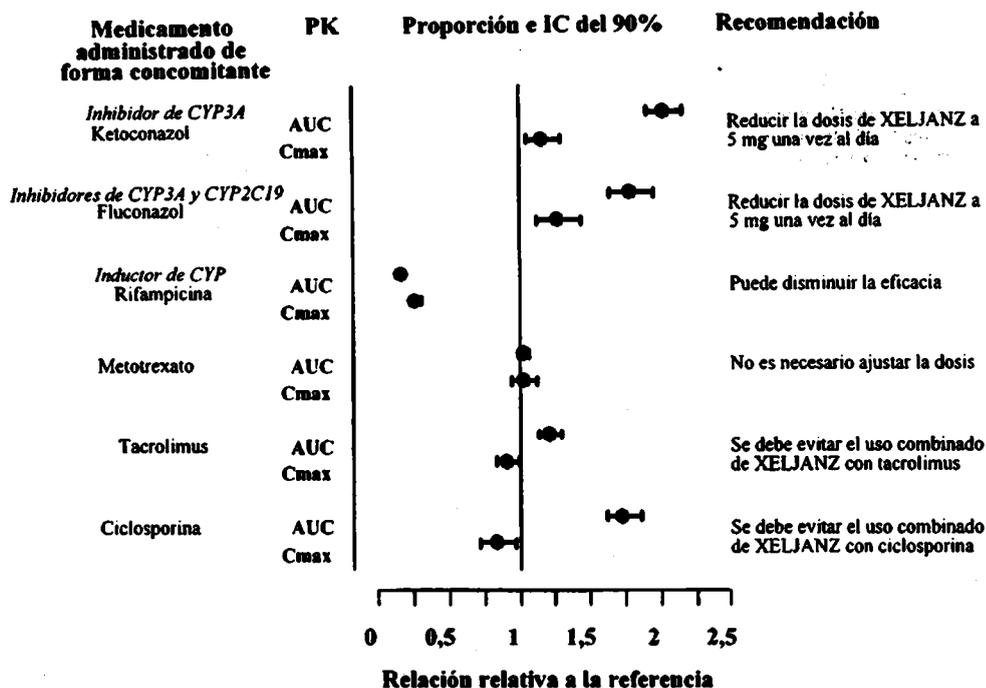
La exposición a XELJANZ disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de XELJANZ.

La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de XELJANZ, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de XELJANZ. La administración concomitante de XELJANZ con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con XELJANZ. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de XELJANZ, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de XELJANZ. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de XELJANZ en pacientes con AR (ver Figura 1).



FW

Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética (PK) de XELJANZ



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

Influencia potencial de XELJANZ sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib ni inhibe ni induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones superiores a 160 y 268 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio, respectivamente, correspondiente a una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR. Estos resultados *in vitro* se confirmaron en un estudio de interacción farmacológica en humanos que no mostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 muy sensible, cuando se administró de forma concomitante con XELJANZ.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] humanas que metabolizan medicamentos a concentraciones superiores a 535 y 893 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de XELJANZ para inhibir transportadores como los multirresistencia a fármacos (MDR1), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1/1B3), los transportadores aniónicos orgánicos (OAT1/3), catiónicos orgánicos (OCT2) y los de proteínas asociadas a la resistencia de fármacos (MRP2) a concentraciones terapéuticas, también es bajo.

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

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

La administración concomitante de XELJANZ no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de metformina, lo que indica que XELJANZ no interfiere con el OCT2 en voluntarios sanos.



4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si XELJANZ se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego, con una duración que oscila entre 6 y 24 meses (estudios I-VI, ver sección 5.1). Un total de 6.194 pacientes (estudios en fases 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) fueron tratados con alguna dosis de XELJANZ, durante una media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, de acuerdo a la exposición continuada a XELJANZ durante periodos de hasta 8 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían AR de moderada a grave. La población de estudio de XELJANZ tenía una media de edad de 52,1 años y el 83,2% eran mujeres.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con XELJANZ fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 4, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los



pacientes en tratamiento con XELJANZ. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 4: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Faringitis	Sepsis Tuberculosis Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Artritis bacteriana Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección por citomegalovirus	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Anemia	Linfopenia Neutropenia		
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Congestión sinusal		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Artralgia	Inflamación articular Tendinitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema periférico Fatiga			
Exploraciones complementarias		Elevación de enzimas hepáticas Colesterol elevado en sangre Aumento de peso Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamil-transferasa elevada Creatinina elevada en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esguince de ligamentos Desgarro muscular		

*Datos de notificaciones espontáneas





Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones generales

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con XELJANZ en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

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

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con XELJANZ de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente). Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).



Reactivación viral

En los ensayos clínicos con XELJANZ, los pacientes japoneses y coreanos tuvieron un mayor riesgo de herpes zóster que el observado en otras poblaciones, tal y como ocurrió con pacientes con AR prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos. Los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

Pruebas analíticas

Linfocitos

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

Neutrófilos

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

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

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

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 (0-3 meses), (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con tratamiento de base con FARMES (0-3 meses), (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el





0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

Lípidos

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

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

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [REDACTED].

4.9 Sobredosis

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

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



5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con XELJANZ fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver sección 4.2 para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con XELJANZ en pacientes con AR fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica.

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

Estudios con vacunas

En un ensayo clínico controlado con pacientes con AR que comenzaron con XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo, el número de pacientes que respondieron a la vacuna frente a la gripe fue similar en ambos grupos: XELJANZ (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacáridica, el número de pacientes que respondieron a la vacuna fueron los siguientes: 32% con XELJANZ y MTX; 62% con XELJANZ en monoterapia; 62% con MTX en monoterapia y 77% con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos; sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio independiente con la vacuna de la gripe y la vacuna antineumocócica polisacáridica en pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día a largo plazo.



Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax[®]) de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con XELJANZ 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con XELJANZ como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con XELJANZ se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de XELJANZ se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 5 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 5: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio I (ORAL Solo)	Estudio II (ORAL Sync)	Estudio III (ORAL Standard)	Estudio IV (ORAL Scan)	Estudio V (ORAL Step)	Estudio VI (ORAL Start)
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve ^a
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Tratamiento de base	Ninguno ^b	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno ^b
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (adalimumab)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años
Variables co-primarias de eficacia ^c	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA

^a ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^b Se permitieron antipalúdicos.

^c Las variables co-primarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) < 2,6 (remisión).

mTSS = puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70) = mejora del $\geq 20\%$ ($\geq 70\%$) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

En la Tabla 6 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step y ORAL Start. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide, edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (ya desde la semana 2 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync y ORAL Step) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas; evaluación global del médico y del paciente; resultados del índice de incapacidad; evaluación del dolor y PCR, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

Tabla 6: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo + FARME N = 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***
	Mes 6	13	34***	36***
	Mes 12	NA	33	42
ACR70	Mes 3	2	8**	14***
	Mes 6	3	13***	16***
	Mes 12	NA	19	25



79

ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo	Tofacitinib dos veces al día + MTX		Adalimumab 40 mg c2s + MTX
			5 mg N = 198	10 mg N = 197	
ACR20		N = 105			N = 199
	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX		Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 309
			5 mg N = 316	10 mg N = 309	
ACR20	Mes 3	27	55***	66***	
	Mes 6	25	50***	62***	
	Mes 12	NA	47	55	
	Mes 24	NA	40	50	
ACR50	Mes 3	8	28***	36***	
	Mes 6	8	32***	44***	
	Mes 12	NA	32	39	
	Mes 24	NA	28	40	
ACR70	Mes 3	3	10**	17***	
	Mes 6	1	14***	22***	
	Mes 12	NA	18	27	
	Mes 24	NA	17	26	
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX		Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N = 134
			5 mg N = 133	10 mg N = 134	
ACR20	Mes 3	24	41*	48***	
	Mes 6	NA	51	54	
ACR50	Mes 3	8	26***	28***	
	Mes 6	NA	37	30	
ACR70	Mes 3	2	14***	10*	
	Mes 6	NA	16	16	



ORAL Start: MTX-naive				
Variable	Tiempo	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 370	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 394
ACR20	Mes 3	52	69***	77***
	Mes 6	51	71***	75***
	Mes 12	51	67**	71***
	Mes 24	42	63***	64***
ACR50	Mes 3	20	40***	49***
	Mes 6	27	46***	56***
	Mes 12	33	49**	55***
	Mes 24	28	48***	49***
ACR70	Mes 3	5	20***	26***
	Mes 6	12	25***	37***
	Mes 12	15	28**	38***
	Mes 24	15	34***	37***

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 versus placebo (versus MTX en ORAL Start), c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

Los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG] < 2,6) en ORAL Step, ORAL Sync y ORAL Standard.

Tabla 7: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión <2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 versus placebo, SC=subcutáneo, c2s=cada 2 semanas, N=número de pacientes analizados, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = Velocidad de sedimentación globular.





Respuesta radiográfica

En ORAL Scan y ORAL Start, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.

En ORAL Scan, la administración de 10 mg de tofacitinib dos veces al día más tratamiento de base con MTX, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS inferior o igual a 0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib (más MTX) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX).

Como se muestra en la Tabla 8, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX.

Tabla 8: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	-	37 (54) 0,1 (2,0)	-
Mes 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12			-0,6 (-1,3; 0,0)		-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX-naïve					
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29) 0,9 (2,7)	20 (41) 0,2 (2,3)	-	19 (39) 0,0 (1,2)	-
Mes 6	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,5)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12			-0,9 (-1,4; -0,4)		-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE = Desviación estándar

^b La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales



^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con XELJANZ, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)	
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, MC = mínimos cuadrados, N = número de pacientes, c2s = cada 2 semanas, NA = no aplicable, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad,

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en ORAL Solo, ORAL Scan y ORAL Step. En ORAL Scan, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría del sueño se evaluó utilizando las escalas de los *Sleep Problems Index I and II* (índices de problemas del sueño I y II) del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study* (MOS-Sleep) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Scan. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.



31

Mantenimiento de la respuesta clínica

El mantenimiento de la respuesta se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en estudios de duración de hasta dos años. Los cambios en las medias del HAQ-DI y del DAS28-4(VSG) se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios.

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con XELJANZ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Aproximadamente el 40% del tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, or OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

Farmacocinética en pacientes con AR

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

El análisis farmacocinético poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años.



estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver sección 4.2). En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en pacientes con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los pacientes con una función renal normal. En los ensayos clínicos, XELJANZ no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. En los ensayos clínicos, XELJANZ no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 4.4), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 veces la exposición clínica. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente igual a la exposición clínica. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

El potencial carcinogénico de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 veces el nivel de exposición clínica. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 veces la exposición clínica. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 veces el nivel de exposición clínica.

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





6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

celulosa microcristalina
lactosa monohidrato
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio

Recubrimiento:

hipromelosa 6cP (E464)
dióxido de titanio (E171)
lactosa monohidrato
macrogol 3350
triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco y/o blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice y tapón a prueba de niños conteniendo 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Blisters de lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 o 182 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido



8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



**Certificate of a Medicinal Product¹**
Certificado de Medicamento¹
Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **01/18/121227**Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :**Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.****Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croacia, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumania Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.****Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacia, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.**

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

ARGENTINA1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:**Xeljanz Comprimido recubierto con película**1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:**Citrato de tofacitinib; 5 mg; 60 comprimidos**

For complete composition including excipients, see attached. * / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. * / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. *

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché ? ⁵**sí***Confidential*

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

si

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/17/1178/001, 22.3.2017

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) :

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché : ⁸

c

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée : ⁹

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania (también responsable del envasado primario y secundario).

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé ? ¹⁰

no

- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché ? ¹¹

si



Confidential

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



85

2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

sí

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

sí

3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

sí

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

sí



Confidential

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT



86

Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom

Telephone / Teléfono / Téléphone: **+44 (0)20 3660 6000**
Facsimile / Fax / Télécopie: **+44 (0)20 3660 5525**
E-mail / Correo electrónico / Courrier électronique: **certificate@ema.europa.eu**

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Verena Janiak

Signature / Firma / Signature:

Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

13.6.2018



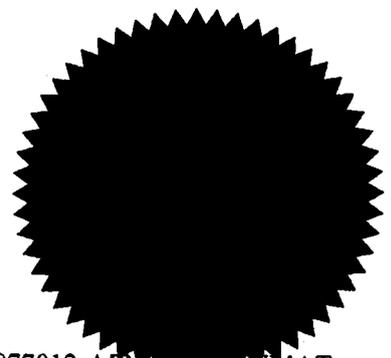
BE IT KNOWN that I, Sunita Kumeri of, 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY that:

The annexed EMEA (European Medicines Agency) Certificate of Medicinal Product is issued and signed by Verena Janiak who is an authorised signatory for EMEA Certificates of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and that therefore full faith should be given to such Certificate in Judicature and thereout.

SIGNED and sealed at 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire aforesaid on 25th June 2018.

Sunita Kumeri
Notary Public
England and Wales



Protocol No: S2/18

Confidential

IF-2018-32877012-APN-D...ANMAT



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Sunita Kumeri
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	26 June 2018
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-954097
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre	
10. Signature Signature Firma	A. Northcott 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

87

Notas explicativas

- ¹ El presente certificado, en el formato recomendado por la OMS, fija el estatus del medicamento y del solicitante del certificado en la región exportadora en el momento de la emisión. Es para un único medicamento y en un momento dado, ya que las disposiciones de fabricación y la información aprobada en relación a diferentes formas farmacéuticas y dosis pueden variar.
- ² Cuando sea posible, se utilizará la denominación común internacional (DCI) o la denominación común nacional (DCN).
- ³ Se adjunta la fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica.
- ⁴ La provisión de los detalles de la composición cuantitativa está sujeto al requerimiento del poseedor de la Autorización de la comercialización comunitaria.
- ⁵ Cuando corresponda, se adjuntarán los detalles de cualesquiera condiciones o restricciones existentes al suministro y uso del medicamento que entra en la autorización de comercialización comunitaria.
- ⁶ No aplicable.
- ⁷ Indíquese, cuando corresponda, si la autorización de comercialización comunitaria se ha concedido en circunstancias excepcionales, aprobación condicional o si aún no se ha aprobado el medicamento.
- ⁸ La persona responsable de la introducción del medicamento en el mercado:
 - (a) fabrica la forma farmacéutica terminada;
 - (b) envasa y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente; o
 - (c) no realiza nada de lo anterior.
- ⁹ Esta información únicamente puede proporcionarse con el consentimiento del titular de la autorización de comercialización comunitaria o, en el caso de medicamentos no registrados, del solicitante. La no cumplimentación de esta sección (2.3.1) indica que la parte en cuestión no ha aceptado la inclusión de esta información. Hay que señalar que la información relativa al lugar de producción forma parte de la Autorización de comercialización comunitaria. Si cambia éste lugar, ha de actualizarse la autorización de comercialización comunitaria o dejará de tener validez.
- ¹⁰ Esto hace referencia al documento que resume las razones técnicas por las que se ha autorizado el medicamento.
- ¹¹ Esto hace referencia a la información sobre el medicamento que forma parte de la autorización de comercialización comunitaria.
- ¹² En este caso, se exige el permiso del titular de la autorización de comercialización comunitaria para emitir el certificado. Este permiso ha de remitirse a la Agencia Europea de Medicamentos.
- ¹³ Si aplicable, la razón por la que el medicamento no tiene una autorización de comercialización comunitaria, por ejemplo:
 - (a) el medicamento se ha creado exclusivamente para el tratamiento de condiciones, en particular enfermedades tropicales no endémicas en el país de exportación.
 - (b) el medicamento se ha reformulado para mejorar su estabilidad en condiciones tropicales.
 - (c) el medicamento se ha reformulado para excluir excipientes de uso no autorizado en medicamentos en el país de importación.
 - (d) el medicamento se ha reformulado para cumplir un límite de dosificación máximo diferente de un principio activo.
 - (e) cualquier otra razón, según se detalla.
- ¹⁴ "No aplicable" significa que la fabricación tiene lugar en una región distinta a la que emite el certificado del medicamento y que la inspección se lleva a cabo a instancia del país de fabricación.
- ¹⁵ Los requisitos de buena práctica en la fabricación y control de calidad de los medicamentos a que se hace referencia en el certificado son los incluidos en el informe del trigésimo segundo Comité de expertos sobre especificaciones relativas a preparados farmacéuticos (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1). Las recomendaciones de aplicación específica a los medicamentos biológicos se han formulado por el Comité de expertos de la OMS sobre normalización biológica (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1).
- ¹⁶ Esta sección se cumplimenta cuando el titular de la autorización de comercialización comunitaria o el solicitante corresponde a los estatus (b) ó (c) descritos en la nota 8 supra. Tiene especial importancia cuando participan contratistas extranjeras en la fabricación del medicamento. En estas circunstancias, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora información para identificar a las partes contratantes responsables de cada etapa de fabricación de la forma farmacéutica terminada e indicar la cuantía y extensión de los controles que se ejercen a cada una de estas partes.

IF-2018-32877012-APN-D





RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

IF-2018-32877012-APN-DC



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de tofacitinib, equivalente a 5 mg de tofacitinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 59,44 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco, redondo de 7,9 mm de diámetro, con "Pfizer" grabado en una cara y "JKI 5" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

XELJANZ en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. XELJANZ puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR.

Posología

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

Ajuste de la dosis

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

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento

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

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar ciertas alteraciones analíticas relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia. Tal y como se describe en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas (ver sección 4.4).





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

Tabla 1: Recuento absoluto de linfocitos bajo

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAL superior o igual a 750	La dosis debe mantenerse.
RAL entre 500 y 750	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAL sea superior a 750. Cuando el RAL sea superior a 750, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 2: Recuento absoluto de neutrófilos bajo

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver sección 4.4)	
Valor analítico (células/mm³)	Recomendación
RAN superior a 1.000	La dosis debe mantenerse.
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Cuando el RAN sea superior a 1.000, reanude el tratamiento con 5 mg dos veces al día.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

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

Tabla 3: Valor de hemoglobina bajo

Valor de hemoglobina bajo (sección 4.4)	
Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción inferior o igual a 2 g/dl y superior o igual a 9,0 g/dl	La dosis debe mantenerse.
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave



(aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben continuar con una dosis reducida de 5 mg una vez al día, incluso después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (ver las secciones 4.4 y 5.2). XELJANZ no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

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

Los pacientes de edad avanzada que tengan dificultad para tragar, pueden triturar los comprimidos de XELJANZ 5 mg y tomarlos con agua.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XELJANZ en niños de 2 años a menores de 18 años. No se dispone de datos.

El uso de XELJANZ en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil no es relevante.

Interacciones farmacológicas

La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo (CYP) P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando de forma concomitante uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

XELJANZ se administra por vía oral con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Combinación con otros tratamientos para AR

XELJANZ no ha sido estudiado, y por ello se debe evitar su utilización, en pacientes con AR en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), los antagonistas de la interleucina (IL)-1R, los antagonistas de la IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, los moduladores selectivos de la coestimulación y los inmunosupresores potentes, tales como la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas con la combinación de XELJANZ y MTX *versus* XELJANZ en monoterapia.



90

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus u otros patógenos oportunistas en pacientes con AR que toman XELJANZ. Existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas en zonas geográficas de Asia (ver sección 4.8).

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

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

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

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

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver sección 4.8).

El riesgo de infección puede aumentar con linfopenia de alto grado, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios de interrupción del tratamiento y de seguimiento para la linfopenia se incluyen en la sección 4.2.

Tuberculosis

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

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

Se debe evaluar y analizar a los pacientes para descartar infección latente o activa antes y durante la administración de XELJANZ según las guías pertinentes.

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

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de XELJANZ en pacientes con análisis negativo para tuberculosis pero que tengan antecedentes de tuberculosis latente o activa y en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, o en aquellos con un análisis negativo pero que tienen factores de riesgo para la infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis a la hora de decidir si es apropiado comenzar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para la infección de tuberculosis latente.

Reactivación viral

Se ha observado reactivación viral y casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en los ensayos clínicos con XELJANZ. En pacientes tratados con XELJANZ, la incidencia de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses y coreanos tratados, así como en aquellos pacientes con AR prolongada que han sido tratados con anterioridad con dos o más FARME biológicos. Los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo herpes zóster (ver sección 4.2).



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

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

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

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

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

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

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 4 en la sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Riesgo cardiovascular

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

Enzimas hepáticas

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes (ver sección 4.8 Análisis de enzimas hepáticas). Se debe tener precaución cuando se considere iniciar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en particular cuando se inicie en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos tales como metotrexato. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la investigación inmediata de las causas de cualquier aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles causas.



de lesión hepática inducida por fármacos. Si se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Hipersensibilidad

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

Parámetros analíticos

Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de linfopenia en comparación con placebo. Un recuento de linfocitos inferior a 750 células/mm^3 se relacionó con una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda comenzar o continuar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un recuento de linfocitos confirmado inferior a 750 células/mm^3 . Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función de los recuentos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ se relacionó con una mayor incidencia de neutropenia (menos de $2.000 \text{ células/mm}^3$) en comparación con placebo. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un RAN inferior a $1.000 \text{ células/mm}^3$. Se debe vigilar el RAN al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del RAN, ver sección 4.2.

Hemoglobina

El tratamiento con XELJANZ se ha relacionado con una reducción en los niveles de hemoglobina. No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un valor de hemoglobina inferior a 9 g/dl. Se debe vigilar el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento, después de 4 a 8 semanas de tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces. Para consultar los ajustes recomendados en función del nivel de hemoglobina, ver sección 4.2.

Control de lípidos

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

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ, se recomienda que todos los pacientes sean puestos al día con todas las vacunas según las directrices actuales de vacunación. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con XELJANZ. La decisión de utilizar vacunas de microorganismos vivos antes del tratamiento con XELJANZ debe hacerse considerando el grado de inmunocompetencia del paciente.

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



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

Pacientes de edad avanzada

La población de pacientes de edad avanzada tiene, en general, un mayor riesgo de acontecimientos adversos, y de mayor gravedad; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada, ver sección 4.8.

Lactosa

XELJANZ contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Influencia potencial de otros medicamentos en la farmacocinética de XELJANZ

Debido a que XELJANZ se metaboliza por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen al CYP3A4. La exposición a XELJANZ aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos de forma concomitante da lugar a la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

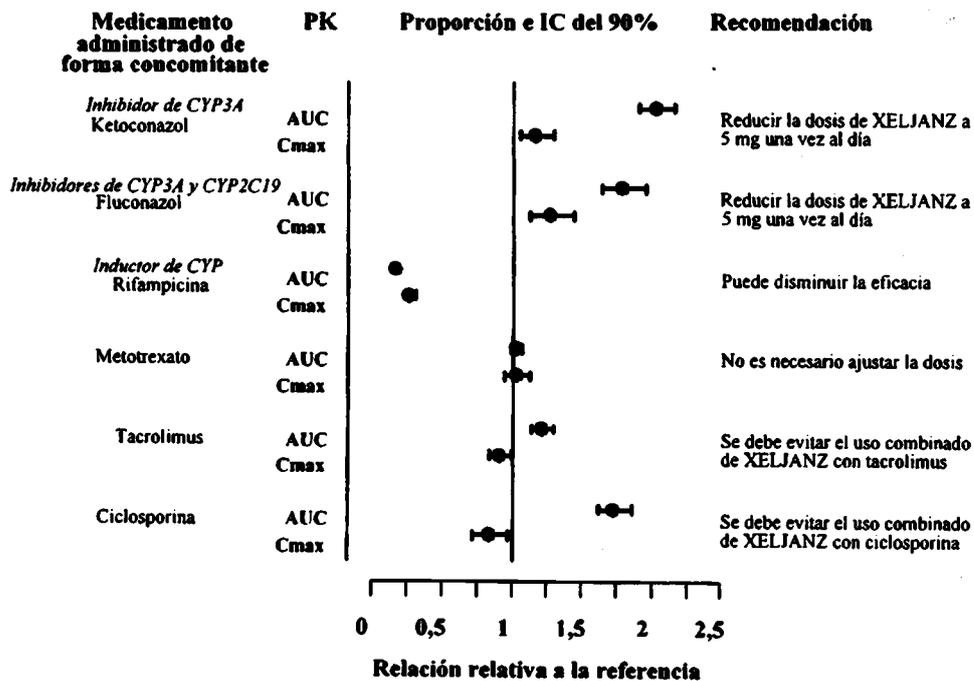
La exposición a XELJANZ disminuye cuando se administra junto con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina). Es poco probable que los inhibidores que inhiben únicamente al CYP2C19 o la glicoproteína P alteren significativamente la farmacocinética de XELJANZ.

La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de XELJANZ, mientras que rifampicina (un inductor potente del CYP) disminuyó el AUC de XELJANZ. La administración concomitante de XELJANZ con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver Figura 1). No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con XELJANZ. La administración concomitante con ketoconazol y fluconazol aumentó la C_{max} de XELJANZ, mientras que tacrolimus, ciclosporina y rifampicina disminuyeron la C_{max} de XELJANZ. La administración concomitante con 15-25 mg de MTX una vez por semana, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de XELJANZ en pacientes con AR (ver Figura 1).



92

Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética (PK) de XELJANZ



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

Influencia potencial de XELJANZ sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib ni inhibe ni induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones superiores a 160 y 268 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio, respectivamente, correspondiente a una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR. Estos resultados *in vitro* se confirmaron en un estudio de interacción farmacológica en humanos que no mostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 muy sensible, cuando se administró de forma concomitante con XELJANZ.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] humanas que metabolizan medicamentos a concentraciones superiores a 535 y 893 veces la C_{max} total y libre en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con AR.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de XELJANZ para inhibir transportadores como los multirresistencia a fármacos (MDR1), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1/1B3), los transportadores aniónicos orgánicos (OAT1/3), catiónicos orgánicos (OCT2) y los de proteínas asociadas a la resistencia de fármacos (MRP2) a concentraciones terapéuticas, también es bajo.

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

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

La administración concomitante de XELJANZ no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de metformina, lo que indica que XELJANZ no interfiere con el OCT2 en voluntarios sanos.



4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si XELJANZ se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, está contraindicado utilizar XELJANZ durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego, con una duración que oscila entre 6 y 24 meses (estudios I-VI, ver sección 5.1). Un total de 6.194 pacientes (estudios en fases 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) fueron tratados con alguna dosis de XELJANZ, durante una media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, de acuerdo a la exposición continuada a XELJANZ durante periodos de hasta 8 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían AR de moderada a grave. La población de estudio de XELJANZ tenía una media de edad de 52,1 años y el 83,2% eran mujeres.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones graves (ver sección 4.4). Las infecciones graves más frecuentes notificadas con XELJANZ fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de localizada. Otras infecciones graves que no fueron notificadas en los ensayos clínicos también pueden ocurrir (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 4, Reacciones adversas, de acuerdo a la duración de todos los estudios).

La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego y controlados con placebo o MTX, fue del 3,8% en los



pacientes en tratamiento con XELJANZ. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.



Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 4: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Neumonía Gripe Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Faringitis	Sepsis Tuberculosis Neumonía neumocócica Neumonía bacteriana Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Artritis bacteriana Herpes simplex Gastroenteritis viral Infección viral	Tuberculosis del sistema nervioso central Meningitis criptocócica Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrosante Bacteriemia Bacteriemia estafilocócica Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Encefalitis Infección micobacteriana atípica Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> Infección por citomegalovirus	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia Anemia	Linfopenia Neutropenia		
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad al medicamento* Angioedema* Urticaria*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dislipidemia Hiperlipidemia	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Congestión sinusal		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Eritema Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Artralgia	Inflamación articular Tendinitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Edema periférico Fatiga			
Exploraciones complementarias		Elevación de enzimas hepáticas Colesterol elevado en sangre Aumento de peso Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Transaminasas elevadas Prueba anormal de función hepática Gamma-glutamyl-transferasa elevada Creatinina elevada en sangre Lipoproteínas de baja densidad elevadas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Esguince de ligamentos Desgarro muscular		

*Datos de notificaciones espontáneas





Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones generales

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

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

La tasa global de incidencia de infecciones con XELJANZ en toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo (un total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En los pacientes tratados en monoterapia (1.750 en total), la proporción fue de 48,9 y 41,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En los pacientes con tratamiento de base con FARME (3.117 en total), la proporción fue de 41,0 y 50,3 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses y 24 meses de duración, la proporción de infecciones graves en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año. En el grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en monoterapia, la proporción fue de 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo, y la proporción fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

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

En toda la población expuesta en los estudios de seguridad a largo plazo, la proporción general de infecciones graves fue de 2,4 y 3,0 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en los grupos de XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han notificado casos de infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Infecciones graves en pacientes de edad avanzada

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios I-VI (ver sección 5.1), un total de 608 pacientes con AR tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad y mayores. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con XELJANZ de 65 años de edad y mayores fue más alta con respecto a los menores de 65 años (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes-año, respectivamente). Al haber una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).



Reactivación viral

En los ensayos clínicos con XELJANZ, los pacientes japoneses y coreanos tuvieron un mayor riesgo de herpes zóster que el observado en otras poblaciones, tal y como ocurrió con pacientes con AR prolongada que habían sido tratados con anterioridad con dos o más FARMES biológicos. Los pacientes con un RAL inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo de herpes zóster (ver sección 4.4).

Pruebas analíticas

Linfocitos

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

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

Los RAL confirmados por debajo de 750 células/mm³ se relacionaron con un aumento de la incidencia de infecciones graves (ver sección 4.4).

Neutrófilos

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

En la población de los estudios de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el RAN se mantuvieron en línea con los observados en los ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

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

En la parte controlada del estudio en monoterapia de fase 3 (0-3 meses), (estudio I, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de fase 3 (0-24 meses) (estudio VI, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes tratados con MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron MTX y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con tratamiento de base con FARMES (0-3 meses), (estudio II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT por encima de 3 x LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de la AST por encima de 3 x LSN en el



95

0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

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

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

Lípidos

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

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

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [REDACTED].

4.9 Sobredosis

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

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



5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Después del tratamiento a largo plazo (la duración media del tratamiento con XELJANZ fue de 5 años aproximadamente), los recuentos de CD4+ y CD8+ mostraron disminuciones medias del 28% y 27%, respectivamente, respecto a los valores iniciales. En contraposición con la disminución observada después de la administración a corto plazo, los recuentos de células NK (*natural-killer*) CD16/56+ mostraron un aumento medio del 73% respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron aumentos adicionales después del tratamiento a largo plazo con XELJANZ. Todos estos cambios en los subgrupos de linfocitos volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporal del tratamiento. No hubo ningún indicio de que existiera una relación entre las infecciones graves u oportunistas o el herpes zóster y el recuento de los subgrupos de linfocitos (ver sección 4.2 para el seguimiento del recuento absoluto de linfocitos).

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA durante 6 meses de tratamiento con XELJANZ en pacientes con AR fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados en el grupo de placebo, lo que indica ausencia de supresión humoral sistémica.

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

Estudios con vacunas

En un ensayo clínico controlado con pacientes con AR que comenzaron con XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo, el número de pacientes que respondieron a la vacuna frente a la gripe fue similar en ambos grupos: XELJANZ (57%) y placebo (62%). Respecto a la vacuna antineumocócica polisacáridica, el número de pacientes que respondieron a la vacuna fueron los siguientes: 32% con XELJANZ y MTX; 62% con XELJANZ en monoterapia; 62% con MTX en monoterapia y 77% con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos datos; sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio independiente con la vacuna de la gripe y la vacuna antineumocócica polisacáridica en pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día a largo plazo.



96

Se realizó un estudio controlado en pacientes con AR con tratamiento de base con MTX, inmunizados con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®) de 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con XELJANZ 5 mg dos veces al día o placebo. Se observaron indicios de respuestas humorales y mediadas por células contra el virus de la varicela zóster a las 6 semanas, tanto en los pacientes tratados con XELJANZ como con placebo. Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y mayores. Un paciente sin antecedentes previos de infección por varicela y sin anticuerpos frente a la varicela al inicio del estudio, experimentó una diseminación de la cepa vacunal de la varicela 16 días después de la vacunación. El tratamiento con XELJANZ se interrumpió y el paciente se recuperó con una terapia estándar de medicación antiviral. Este paciente posteriormente desarrolló una respuesta humoral y celular sólida, si bien con retraso, a la vacuna (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de XELJANZ se evaluó en 6 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos, en pacientes mayores de 18 años de edad con AR activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés). La Tabla 5 proporciona información sobre las características del diseño del estudio y la población tratada.

Tabla 5: Ensayos clínicos en fase 3 de tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día en pacientes con AR

Estudios	Estudio I (ORAL Solo)	Estudio II (ORAL Sync)	Estudio III (ORAL Standard)	Estudio IV (ORAL Scan)	Estudio V (ORAL Step)	Estudio VI (ORAL Start)
Población	FARME-RI	FARME-RI	MTX-RI	MTX-RI	iTNF-RI	MTX-naïve ^a
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Tratamiento de base	Ninguno ^b	FARMEsc	MTX	MTX	MTX	Ninguno ^b
Características principales	Monoterapia	Varios FARMEsc	Control activo (adalimumab)	Radiografía	iTNF-RI	Monoterapia, comparador activo (MTX), radiografía
Número de pacientes tratados	610	792	717	797	399	956
Duración total del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años
Variables co-primarias de eficacia ^c	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSG)<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSG)<2,6	Mes 6: mTSS ACR70
Momento del cambio obligatorio de placebo a tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día	Mes 3	Mes 6 (los pacientes que recibían placebo con <20% de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas a la palpación pasaron a tofacitinib en el mes 3)			Mes 3	NA

^a ≤ 3 dosis semanales (MTX-naïve).

^b Se permitieron antipalúdicos.

^c Las variables co-primarias de eficacia fueron las siguientes: cambio medio respecto a los valores iniciales en la mTSS; porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o ACR70, cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI; porcentaje de pacientes que alcanzaron un DAS28-4(VSG) < 2,6 (remisión).



mTSS = puntuación total de Sharp modificada, ACR20(70) = mejora del $\geq 20\%$ ($\geq 70\%$) de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = velocidad de sedimentación globular, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad, FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, RI = pacientes con respuesta insuficiente, FARMEsc = FARME sintético convencional, iTNF = inhibidor del factor de necrosis tumoral, NA = no aplicable

Respuesta clínica

Respuesta de acuerdo con los criterios del ACR

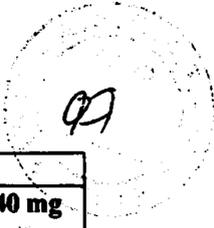
En la Tabla 6 se indican los porcentajes de los pacientes tratados con tofacitinib que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step y ORAL Start. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas en el mes 3 y el mes 6, frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a los pacientes tratados con MTX en ORAL Start).

El efecto del tratamiento fue similar en todos los pacientes, independientemente de los niveles del factor reumatoide, edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición del efecto fue rápido (ya desde la semana 2 en los estudios ORAL Solo, ORAL Sync y ORAL Step) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando a lo largo del tratamiento. Al igual que con la respuesta general según los criterios del ACR en los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta según los criterios del ACR mejoró consistentemente respecto a los valores iniciales en todos los estudios, incluyendo: recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas; evaluación global del médico y del paciente; resultados del índice de incapacidad; evaluación del dolor y PCR, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con MTX u otros FARME.

Tabla 6: Porcentaje (%) de pacientes con respuesta según los criterios ACR

ORAL Solo: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 241	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 243
ACR20	Mes 3	26	60***	65***
	Mes 6	NA	69	71
ACR50	Mes 3	12	31***	37***
	Mes 6	NA	42	47
ACR70	Mes 3	6	15*	20***
	Mes 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME				
Variable	Tiempo	Placebo + FARME N = 158	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s) N = 312	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s) N = 315
ACR20	Mes 3	27	56***	63***
	Mes 6	31	53***	57***
	Mes 12	NA	51	56
ACR50	Mes 3	9	27***	33***
	Mes 6	13	34***	36***
	Mes 12	NA	33	42
ACR70	Mes 3	2	8**	14***
	Mes 6	3	13***	16***
	Mes 12	NA	19	25





ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo	Tofacitinib dos veces al día + MTX		Adalimumab 40 mg e2s + MTX
			5 mg N = 198	10 mg N = 197	
ACR20		N = 105			N = 199
	Mes 3	26	59***	57***	56***
	Mes 6	28	51***	51***	46**
	Mes 12	NA	48	49	48
ACR50	Mes 3	7	33***	27***	24***
	Mes 6	12	36***	34***	27**
	Mes 12	NA	36	36	33
ACR70	Mes 3	2	12**	15***	9*
	Mes 6	2	19***	21***	9*
	Mes 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX		Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX
			N = 316		
ACR20	Mes 3	27	55***		66***
	Mes 6	25	50***		62***
	Mes 12	NA	47		55
	Mes 24	NA	40		50
ACR50	Mes 3	8	28***		36***
	Mes 6	8	32***		44***
	Mes 12	NA	32		39
	Mes 24	NA	28		40
ACR70	Mes 3	3	10**		17***
	Mes 6	1	14***		22***
	Mes 12	NA	18		27
	Mes 24	NA	17		26
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF					
Variable	Tiempo	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX		Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX
			N = 133		
ACR20	Mes 3	24	41*		48***
	Mes 6	NA	51		54
ACR50	Mes 3	8	26***		28***
	Mes 6	NA	37		30
ACR70	Mes 3	2	14***		10*
	Mes 6	NA	16		16



ORAL Start: MTX-naïve				
Variable	Tiempo	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg dos veces al día en monoterapia N = 370	Tofacitinib 10 mg dos veces al día en monoterapia N = 394
ACR20	Mes 3	52	69***	77***
	Mes 6	51	71***	75***
	Mes 12	51	67**	71***
	Mes 24	42	63***	64***
ACR50	Mes 3	20	40***	49***
	Mes 6	27	46***	56***
	Mes 12	33	49**	55***
	Mes 24	28	48***	49***
ACR70	Mes 3	5	20***	26***
	Mes 6	12	25***	37***
	Mes 12	15	28**	38***
	Mes 24	15	34***	37***

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 versus placebo (versus MTX en ORAL Start), c2s = cada dos semanas, N = número de pacientes analizados, ACR20/50/70 = mejora ≥ 20, 50, 70%, de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), NA = no aplicable.

Respuesta según el DAS28-4(VSG)

Los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron un índice medio de actividad de enfermedad (DAS28-4[VSG]) de 6,1 a 6,7 al inicio del estudio. Se observaron reducciones significativas del DAS28-4(VSG) respecto a los valores iniciales (mejora media) de 1,8-2,0 y 1,9-2,2 en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1) en el mes 3. La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica según el DAS28 (DAS28-4[VSG]< 2,6) en ORAL Step, ORAL Sync y ORAL Standard.

Tabla 7: Número (%) de pacientes que alcanzaron una remisión <2,6 en DAS28-4[VSG] en los meses 3 y 6

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

*p <0,05, ***p<0,0001 versus placebo, SC=subcutáneo, c2s=cada 2 semanas, N=número de pacientes analizados, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = Velocidad de sedimentación globular.





Respuesta radiográfica

En ORAL Scan y ORAL Start, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto a los valores iniciales en la mTSS y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (EEA) en los meses 6 y 12.

En ORAL Scan, la administración de 10 mg de tofacitinib dos veces al día más tratamiento de base con MTX, dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares en la media de la progresión del daño estructural (no estadísticamente significativa). Los análisis de erosiones y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS inferior o igual a 0,5) en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib (más MTX) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX).

Como se muestra en la Tabla 8, en ORAL Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. Los análisis de la erosión y la puntuación del EEA estuvieron en consonancia con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX.

Tabla 8: Cambios radiográficos en los meses 6 y 12

	ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE = Desviación estándar

^b La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales



^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con XELJANZ, solo o en combinación con MTX, ha mostrado mejoras en la función física evaluada con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor respecto a los valores iniciales en la función física en comparación con placebo en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) y en el mes 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día mostraron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con placebo ya desde la semana 2 en ORAL Solo y ORAL Sync. Los cambios en el HAQ-DI respecto a los valores iniciales en los estudios ORAL Standard, ORAL Step y ORAL Start se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)	
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, MC = mínimos cuadrados, N = número de pacientes, c2s = cada 2 semanas, NA = no aplicable, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad,

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada con el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día experimentaron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en las 8 dimensiones, así como en las puntuaciones del componente físico y mental en el mes 3 en ORAL Solo, ORAL Scan y ORAL Step. En ORAL Scan, la media de la mejoría según el cuestionario SF-36 se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría de la fatiga se evaluó con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría en la fatiga respecto a los valores iniciales significativamente mayor en comparación con placebo en los 5 estudios. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de la mejoría según FACIT-F se mantuvo durante 12 meses en los pacientes tratados con tofacitinib.

La mejoría del sueño se evaluó utilizando las escalas de los *Sleep Problems Index I and II* (índices de problemas del sueño I y II) del indicador del sueño del *Medical Outcomes Study* (MOS-Sleep) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría respecto a los valores iniciales significativamente mayor en ambas escalas en comparación con placebo en ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Scan. En ORAL Standard y ORAL Scan, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo durante 12 meses en pacientes tratados con tofacitinib.



99

Mantenimiento de la respuesta clínica

El mantenimiento de la respuesta se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en estudios de duración de hasta dos años. Los cambios en las medias del HAQ-DI y del DAS28-4(VSG) se mantuvieron en ambos grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios.

La evidencia de persistencia de la eficacia del tratamiento con tofacitinib durante un periodo de hasta 7 años también se ha observado en los datos de estudios abiertos, de seguimiento a largo plazo, uno en curso y otro completado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con XELJANZ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La administración de tofacitinib junto con una comida rica en grasas no dio lugar a cambios en el AUC mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución es de 87 l. Aproximadamente el 40% del tofacitinib circulante está unido a proteínas plasmáticas. Tofacitinib se une preferentemente a la albúmina y no parece que se una a la α -1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma.

Biotransformación y eliminación

Tofacitinib se elimina aproximadamente en un 70% por metabolismo hepático y en un 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con medicamento radiomarcado, más del 65% de la radioactividad total circulante se debió al principio activo inalterado, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno representando menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han encontrado en especies animales y se les prevé una potencia para la inhibición de JAK1/3 inferior a 10 veces la potencia de tofacitinib. No se detectó ningún indicio de conversión entre isómeros en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula de origen. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para MDR1, pero no para la proteína asociada a la resistencia al cáncer de mama (BCRP), OATP1B1/1B3, or OCT1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, o MRP a concentraciones clínicamente significativas.

Farmacocinética en pacientes con AR

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

El análisis farmacocinético poblacional en los pacientes con AR indicó que la exposición sistémica (AUC) de tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg y 140 kg) fue similar (dentro del 5%) a la de un paciente de 70 kg. Se estima que los pacientes de edad avanzada de 80 años de edad tienen un aumento de la AUC menor del 5% en relación con los pacientes con una media de edad de 55 años.



estima que las mujeres tienen un AUC un 7% menor en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay grandes diferencias en el AUC de tofacitinib entre los pacientes de raza blanca, negra y asiática. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio lugar a concentraciones máximas más altas (C_{max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{min}) en pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación porcentual) en el AUC de tofacitinib es aproximadamente del 27%.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) tenían un AUC de un 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver sección 4.2). En los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), la contribución de la diálisis a la eliminación total de tofacitinib fue relativamente pequeña. Tras una dosis única de 10 mg, la media del AUC en pacientes con ERT según las concentraciones medidas en un día sin diálisis, fue aproximadamente un 40% (intervalos de confianza del 90%: 1,5 a 95%) más alta en comparación con los pacientes con una función renal normal. En los ensayos clínicos, XELJANZ no se evaluó en pacientes con valores iniciales de aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (estimados con la fórmula Cockcroft-Gault) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) tuvieron un aumento del AUC del 3% y 65%, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. En los ensayos clínicos, XELJANZ no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 4.4), ni en pacientes que dieron positivo para la hepatitis B o C.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, se observaron efectos en los sistemas hematopoyético e inmunitario que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios debidos a la inmunosupresión, como infecciones bacterianas o virales y linfoma a dosis clínicamente relevantes. Se observó linfoma en 3 de los 8 monos adultos a 6 veces la exposición clínica de tofacitinib (AUC libre en humanos a una dosis de 5 mg dos veces al día), y en ninguno de los 14 monos jóvenes a 5 veces la exposición clínica. La exposición en monos a la concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la aparición de linfomas, fue aproximadamente igual a la exposición clínica. Otros hallazgos a dosis superiores a la exposición en humanos incluyen efectos sobre los sistemas hepático y gastrointestinal.

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

El potencial carcinogénico de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y de 2 años en ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones con exposiciones de hasta 38 veces el nivel de exposición clínica. Se observaron tumores de células intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos en ratas: los tumores de células de Leydig benignos en ratas no están relacionados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con exposiciones mayores o iguales a 83 veces la exposición clínica. Se observaron timomas benignos en ratas hembra a 187 veces el nivel de exposición clínica.

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





6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
celulosa microcristalina
lactosa monohidrato
croscarmelosa de sodio
estearato de magnesio

Recubrimiento:
hipromelosa 6cP (E464)
dióxido de titanio (E171)
lactosa monohidrato
macrogol 3350
triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco y/o blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con desecante de gel de sílice y tapón a prueba de niños conteniendo 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Blisteres de lámina de aluminio/PVC reforzado con lámina de aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 o 182 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido



8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico**

Número: IF-2018-32877012-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: DOCUMENTACION INICIAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 140 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI 30715117564
Date: 2018.07.11 11:29:31 -03'00'

Alejandro Di Gesu
Auxiliar administrativo
Dirección General de Administración
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2018.07.11 11:29:34 -03'00'