



R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 24 ENE. 2025

VISTOS, el expediente interno N° 24-124631-1 e INFORME N° 027-2024-MINSA/DIGEMID/DFAU/ECENAFyT, sobre **seguridad para productos farmacéuticos que contienen Tofacitinib**;

CONSIDERANDO:

Que, con RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 12112-2016/DIGEMID/DPF del 15 de noviembre de 2016, se dispuso que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contienen Tofacitinib, debe modificar en la Ficha Técnica en los apartados de: advertencias y precauciones, reacciones adversas y uso en poblaciones especiales y modificar el Inserto después de la entrada en vigencia del TUPA aprobado por Decreto Supremo N° 001-2016-SA en los apartados de: Tofacitinib puede causar efectos adversos serios. Tofacitinib puede no ser adecuado para usted. Antes de tomar tofacitinib dígame a su médico. Informe a su médico a cerca de todos los medicamentos que toma, según lo señalado en el INFORME N° 022-2016-DIGEMID-DAUS-CENAFyT/MINSA;

Que, el tofacitinib es un inhibidor de las quinasas Janus o Jano, un grupo de enzimas intracelulares que participan en las vías de señalización que afectan la hematopoyesis y la función de las células inmunitarias. Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato activa de moderada a grave, artritis psoriásica activa, espondilitis anquilosante activa o colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Los efectos adversos conocidos con el uso de tofacitinib incluyen náuseas y dolor de cabeza, así como efectos adversos inmunológicos y hematológicos más graves;

Que, a nivel nacional, se ha realizado la modificación por motivos de seguridad a nivel de las condiciones de autorización del producto que contenían tofacitinib, donde se establecieron nuevas medidas para prevenir infecciones graves y, en algunos casos, fatales en pacientes con artritis reumatoide tratados con tofacitinib. Entre las infecciones se incluyen bacterias, micobacterias, patógenos fúngicos invasivos, virus y otros patógenos oportunistas. Además, se indicó que se ha observado la reactivación viral, como el herpes zóster, en estudios clínicos con tofacitinib;

Que, Yun J *et al.* presentó este caso que describe la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en una paciente de 49 años con lupus eritematoso sistémico, tratada con tofacitinib. La paciente presentó fiebre intermitente y alteraciones mentales, y una resonancia magnética reveló signos compatibles con LMP. Tras la suspensión de tofacitinib, sus síntomas mejoraron inicialmente, pero reaparecieron con debilidad y confusión. Posteriormente, una nueva resonancia mostró progresión, lo que sugiere el desarrollo de SIRI. Este se vincula tofacitinib con la aparición de LMP-SIRI, lo que plantea la necesidad de mayor vigilancia en pacientes





R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

inmunodeprimidos tratados con este medicamento. La LMP es causada por el virus JC, y el SIRI se produce como una respuesta inflamatoria tras la interrupción de la inmunosupresión. La falta de información sobre este fenómeno en relación con tofacitinib resalta la necesidad de investigaciones adicionales;

Que, la LMP ha sido cada vez más reportada debido al uso creciente de medicamentos inmunomoduladores, incluidos agentes antineoplásicos, inmunosupresores y biológicos. El estudio realizado se basa en datos de información de Japón, que abarca desde 2004 hasta 2021, encontró 361 eventos de LMP, destacando un aumento gradual en los reportes durante la última década. Este incremento está vinculado principalmente a los tratamientos para neoplasias malignas y enfermedades autoinmunes, así como al uso de nuevos fármacos biológicos e inmunosupresores. El virus John Cunningham (JC) es responsable de la LMP y lo portan el 60-80% de los adultos, activándose en situaciones de inmunosupresión. Si bien la LMP ha sido asociada con el VIH, se ha observado un aumento en pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores para enfermedades autoinmunes, como el tofacitinib. En pacientes tratados con tofacitinib, un fármaco inmunosupresor utilizado para enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus, se ha reportado un mayor riesgo de desarrollar LMP debido a su efecto sobre la inmunosupresión. Los datos sugieren que el uso creciente de estos medicamentos, junto con otros biológicos, ha incrementado el riesgo de reactivación del virus JC. Sakurai S *et al.* concluyen, que el aumento en los casos de LMP relacionados con fármacos inmunomoduladores subraya la importancia de la vigilancia y la detección temprana en pacientes tratados con tofacitinib y otros medicamentos inmunosupresores para minimizar riesgos graves como la LMP. La vigilancia post-comercialización y la notificación espontánea son herramientas clave para identificar eventos adversos como la LMP en el contexto del uso de fármacos inmunosupresores;

Que, la LMP es una posible reacción adversa al tofacitinib, poco frecuente pero grave. La leucoencefalopatía se refiere a enfermedades que afectan la materia blanca del cerebro. Puede provocar síntomas como deterioro cognitivo, disfunción motora y otros problemas neurológicos. El mecanismo detrás de esta reacción adversa podría involucrar la supresión inmunitaria, lo que hace que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluidas infecciones virales como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección cerebral rara pero grave causada por el virus JC, que generalmente afecta a personas con sistemas inmunológicos debilitados. Aunque el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía es poco común, se destaca la importancia de monitorear los síntomas neurológicos en pacientes que toman Tofacitinib. Si bien la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es la forma principal de leucoencefalopatía asociada con tofacitinib, el seguimiento es crucial para los pacientes que reciben terapia a largo plazo, especialmente aquellos con otros factores de riesgo como inmunosupresión;

Que, **otras Autoridades reguladoras internacionales**, como la agencia reguladora de medicamentos de Francia (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM), la agencia reguladora de medicamentos de Bélgica (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – AFMPS), la agencia reguladora de medicamentos de Noruega (Direktoratet For Medisinske Produkter –





R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

DMP), así como la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA) han realizado actualizaciones de la información de seguridad para los productos farmacéuticos que contienen tofacitinib en las secciones de:

- **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto:**

- ✓ **Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo:**

- **Reactivación viral**

Se ha notificado al menos un caso confirmado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tofacitinib en la fase posterior a la comercialización. La LMP puede resultar mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos con síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran.

- **Información para el Usuario:**

- ✓ **Advertencias y Precauciones:**

- **Consulte a su médico inmediatamente:**

Si usted, su pareja o su cuidador detectan síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran, incluidos debilidad muscular general, problemas de visión, cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad, póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que podrían ser síntomas de una infección cerebral muy rara y grave llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP);

Que, en nuestro país, en la **DIGEMID**, el producto farmacéutico de tofacitinib se encuentran autorizados desde 2013 hasta la actualidad como monofármaco, para su administración por vía oral. Un total de 7 productos farmacéuticos que contienen tofacitinib cuentan con registro sanitario (R.S.) 6 son vigentes y 1 en proceso de reinscripción (Tabla 1). Adicionalmente, se revisaron las fichas técnicas de los productos farmacéuticos autorizados a nivel nacional que contienen tofacitinib, observándose que la información contenida en algunas fichas técnicas, no consideran la información que incluye nuevos detalles referidos al LMP, referida en la sección de reacciones adversas, tal como lo señalan las agencias reguladoras de alta vigilancia antes mencionadas.

Tabla 1. Productos Farmacéuticos de Tofacitinib

Nombre	Reg. Sanitario	R.S. Vigente	En Proceso
XELJANZ	EE00112	-	Si
XELJANZ XR	EE05466	Si	-
JANVAX	EE10402	Si	-
ROFEK	EE11001	Si	-
TERFANIB	EE11215	Si	-
ROFEK XR	EE12201	Si	-
TOFACITINIB	EE12429	Si	-
TOFACITINIB	EE13316	-	SI

Fuente: Base de Datos de Sistema Integrado DIGEMID, consulta realizada: 11/10/2024. Elaborado por CENAFyT





R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) ha recibido un total de 125 reportes de sospechas de reacciones adversas (SRA) a los productos farmacéuticos que contienen tofacitinib en su composición y que fueron notificados desde 02 de julio del 2014 hasta 20 de setiembre del 2024 (Tabla 2), los cuales incluyeron un total de 317 SRA. El mayor número de reportes de SRA se notificó en pacientes de sexo femenino 76% (n=95) y en el grupo etario adulto 88% (n=110). Del total de SRA, el 57.7% (n=183) fueron no graves y el 42.8% (n=134) fueron graves. Asimismo, un caso de SRA reportó desenlace fatal con el uso de tofacitinib. Es preciso señalar que en el 61.8% SRA (n=196) se notificó la recuperación de las SRA.

Tabla 2. Características Generales de los reportes de SRA de Tofacitinib

Grupo Etario (año)	Sexo			Porcentaje (%)	Total
	Femenino	Masculino	Desconocido		
Joven (18 a 25 años)	1	0	0	0.8	1
Adulto (30 años a 59 años)	80	11	19	88	110
Adulto mayor (60 años a más)	14	0	0	11.2	14
Total	95	11	19	100	125
	76%	8.8%	15.2%		

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. Elaborado por CENAFyT

En la tabla 3 se muestran las SRA reportadas dentro de las reacciones de SRA, clasificadas por SOC y PT. Se observa que más del 57.1% (n=181) de estas reacciones adversas corresponden a infecciones e infestaciones (17.0%, n=54), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (15.5% n=49), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (10.1%, n=32), Trastornos gastrointestinales (7.6%, n=24), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (6.9%, n=22), entre otras. Es preciso señalar que entre las notificaciones de SRA, no se notificaron casos con leucoencefalopatía. De los 125 reportes de SRA notificados, todos los pacientes estaban bajo tratamiento con medicamentos con artritis reumatoide. El medicamento utilizado para todos los casos fue tofacitinib. De los 125 pacientes que recibieron tratamiento con tofacitinib, 5 presentaron casos graves. De estos, 4 eran mujeres y uno de sexo desconocido, con edades comprendidas entre los 47 y 71 años. Cinco de estos pacientes habían estado tomando el medicamento durante un período de 2 a 6 años y fueron hospitalizados debido a complicaciones en su salud. El 4% de los pacientes fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para recibir tratamiento, y uno de ellos falleció. Cabe señalar que 4 de los casos graves reportaron recuperación.

Caso 1: Un paciente de edad y género no especificados comenzó a recibir de tofacitinib en tabletas de liberación prolongada de 11 mg una vez al día para la artritis reumatoide, administradas por vía oral. No se especificaron las fechas de inicio y término del tratamiento. La medicación concomitante incluía metotrexato, utilizado durante 3 meses y posteriormente retirado permanentemente. Tras un año





R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

de remisión, el paciente presentó síntomas severos de ojo seco (queratitis severa) y boca seca, compatibles con el síndrome de Sjögren. Se añadió metotrexato a 22.5 mg por semana durante tres meses. Al no observarse mejoría, se decidió cambiar de tratamiento. El tofacitinib se retiró permanentemente. El paciente no se recuperó de los síntomas.

Tabla 3: Sospechas de Reacciones Adversas reportadas con el uso de Tofacitinib, considerando la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) y el Término Preferido (PT)

SOC	PT	Total	Porcentaje %
Infecciones e infestaciones	Infección	9	16.7
	Herpes zóster	7	13.0
	Bronquitis	5	9.3
	Nasofaringitis	5	9.3
	Otros	28	51.9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fármaco ineficaz	8	16.3
	Dolor	6	12.2
	Malestar	5	10.2
	Pirexia	4	8.2
	Otros	26	53.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	7	21.9
	Dolor de espalda	4	12.5
	Artritis	2	6.3
	Dolor en una extremidad	2	6.3
	Otros	17	53.1
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4	16.7
	Gastritis	3	12.5
	Náuseas	3	12.5
	Estreñimiento	2	8.3
	Otros	12	50.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	6	27.3
	Derrame pleural	2	9.1
	Disfonía	2	9.1
	Congestión nasal	1	4.5
	Otras	11	50.0
Otros PT		136	42.9
Total		317	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. Elaborado por CENAFyT





R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Estando a lo informado por la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso de esta Institución;

Con la visación del Equipo de Medicamentos, Naturales, Dietéticos y otros Productos Farmacéuticos, Área de Asesoría Legal de la Dirección de Productos Farmacéuticos; y,

De conformidad por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, Decreto Supremo N° 008-2017-SA y modificatorias, Ley N° 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Decreto Legislativo N° 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley Organización y Funciones del Ministerio de Salud y modificatoria, Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y modificatorias, TUO de la Ley N° 27444, aprobado por el Decreto Supremo N° 004-2019-JUS;

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- Disponer que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contengan **TOFACITINIB** para administración por vía oral, deben incluir la siguiente información en la ficha técnica, en los apartados de:

✓ **Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo:**

- **Reactivación viral:**

Se ha notificado al menos un caso confirmado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tofacitinib en la fase posterior a la comercialización. La LMP puede resultar mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos con síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran.

Artículo 2º.- Disponer que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos vigentes que contengan **TOFACITINIB** para administración por vía oral, deben incluir la siguiente información en el inserto, en los apartados de:

✓ **Advertencias y Precauciones:**

- **Consulte a su médico inmediatamente:**

Si usted, su pareja o su cuidador detectan síntomas neurológicos de nueva aparición o que empeoran, incluidos debilidad muscular general, problemas de visión, cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad, póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que podrían ser síntomas de una infección cerebral muy rara y grave llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).





"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

R.D. N° 517 -2025-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Artículo 3°. - Disponer que lo establecido en los artículos 1° y 2°, sea de aplicación a los titulares de los registros sanitarios siguientes:

RS	NOMBRE	TITULAR
EE11215	TERFANIB	ASKENY PERU S.A.C.
EE11001	ROFEK	ELEA PERU S.A.C.
EE12201	ROFEK XR	
EE00112	XELJANZ	PFIZER S.A.
EE05466	XELJANZ XR	
EE12429	TOFACITINIB	SEVEN PHARMA S.A.C.
EE13316	TOFACITINIB	
EE10402	JANVAX	VARIFARMA PERU SAC

Artículo 4°. - Disponer que en un plazo no mayor de sesenta (60) días hábiles contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución Directoral en el correo electrónico de los titulares de los registros sanitarios registrados en el Sistema Integrado de Información – SI – DIGEMID, según lo declarado en la Dirección de Inspección y Certificación (DICER); dichos titulares de registros sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en los artículos 1° y 2°. El inserto y ficha técnica deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado. No aplica el presente artículo cuando la modificación ya haya sido efectuada conforme a lo indicado en los artículos 1° y 2°.

Artículo 5°. - La actualización de los insertos y ficha técnica en los apartados señalados en los artículos 1° y 2° los productos farmacéuticos vigentes que contengan **TOFACITINIB**, estarán de acuerdo a la información de seguridad actualizada por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE


MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
Q.F. INDHIRA JOMANNA BERNUY ZAGACETA
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos

IJBZ/RPCH/SKGA/KRHL