



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

Disposición

Número: DI-2020-5370-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 20 de Julio de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000065-20-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000065-20-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SERVIER ARGENTINA S.A. en representación de LES LABORATOIRES SERVIER solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento

a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ONIVYDE y nombre/s genérico/s IRINOTECAN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., representante del laboratorio LES LABORATOIRES SERVIER.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2020 17:07:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2020 17:07:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2020 17:07:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2020 17:07:46 .

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

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000065-20-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.07.20 17:52:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.20 17:52:45 -03:00

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

Prospecto: información para el usuario

ONIVYDE
Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml
Concentrado para Solución para Perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es ONIVYDE pegilado liposomal y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ONIVYDE pegilado liposomal?
3. ¿Cómo se usa ONIVYDE pegilado liposomal?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ONIVYDE pegilado liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es ONIVYDE pegilado liposomal y para qué se utiliza?

¿Qué es ONIVYDE pegilado liposomal y cómo funciona?

ONIVYDE pegilado liposomal es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo irinotecán. Este principio activo se ha introducido en pequeñas partículas lipídicas (grasas) llamadas liposomas.

El irinotecán pertenece a un grupo de medicamentos para el cáncer llamados «inhibidores de la topoisomerasa». Bloquea una enzima denominada topoisomerasa I, que participa en la división del ADN celular. Esto evita que las células cancerosas se multipliquen y crezcan y, finalmente, consigue que estas células se mueran.

Se espera que los liposomas se acumulen dentro del tumor y liberen lentamente el medicamento, lo que permite que actúe durante más tiempo.

¿Para qué se utiliza ONIVYDE pegilado liposomal?

ONIVYDE pegilado liposomal se utiliza para tratar a pacientes adultos con cáncer pancreático metastásico (cáncer de páncreas que ya se ha extendido a otra parte del cuerpo) cuyo tratamiento anterior para el cáncer contenía un medicamento llamado gemcitabina. ONIVYDE pegilado liposomal se utiliza en combinación con otros medicamentos para el cáncer, llamados 5-fluorouracilo y ácido folínico.

Prospecto: información para el usuario

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa ONIVYDE pegilado liposomal o por qué le han recetado este medicamento, pregunte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ONIVYDE pegilado liposomal?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general que contiene este prospecto.

No use ONIVYDE pegilado liposomal:

- si tiene antecedentes de alergia grave al irinotecán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando pecho

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren ONIVYDE pegilado liposomal

- si ha tenido algún problema hepático o ictericia
- si ha tenido alguna enfermedad pulmonar o ha recibido anteriormente medicamentos (factores estimuladores de colonias) para aumentar el recuento celular sanguíneo o radioterapia
- si está tomando otros medicamentos (ver sección «Otros medicamentos y ONIVYDE pegilado liposomal»)
- si está pensando vacunarse, ya que muchas vacunas no deben ponerse durante la quimioterapia
- si sigue una dieta pobre en sodio, ya que este medicamento contiene sodio.

Consulte a su médico inmediatamente durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal

- si siente de manera repentina respiración difícil, rubefacción, dolor de cabeza, erupción cutánea o habón urticarial (erupción pruriginosa con bultos rojos inflamados en la piel que aparecen repentinamente), picazón, hinchazón alrededor de los ojos, opresión en el pecho o la garganta durante la perfusión o poco después de esta
- si tiene fiebre, escalofrío u otros síntomas de infección
- si sufre diarrea con deposiciones líquidas frecuentes y esta no mejora después de entre 12 y 24 horas de tratamiento (ver más adelante)
- si tiene dificultad para respirar o tos.
- si tiene signos o síntomas relativos a un coágulo de sangre, como dolor repentino e hinchazón en una pierna o un brazo, aparición repentina de tos, dolor de pecho o dificultad para respirar.

Qué hacer en caso de diarrea

Tan pronto como se producen las primeras deposiciones líquidas, empiece a beber grandes cantidades de líquidos de rehidratación (por ejemplo, agua, refrescos, bebidas con gas, sopa) para evitar perder demasiado líquido y sales del cuerpo. Consulte inmediatamente a su médico para que le proporcione un tratamiento adecuado. El médico puede darle un medicamento que contiene loperamida para que empiece el tratamiento en casa, pero no debe utilizarlo durante más de 48 horas seguidas. Si las deposiciones blandas persisten, consulte a su médico.

Prospecto: información para el usuario

Análisis de sangre y exploraciones médicas

Antes de empezar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal, su médico le realizará análisis de sangre (u otras exploraciones médicas) para determinar cuál es la mejor dosis de inicio para usted. Será necesario que le realicen más pruebas (análisis de sangre o de otro tipo) durante el tratamiento, para que su médico pueda vigilar sus células sanguíneas y evaluar cómo está respondiendo al tratamiento. Es posible que el médico tenga que ajustar la dosis o suspender el tratamiento.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de ONIVYDE pegilado liposomal en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y ONIVYDE pegilado liposomal

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

Es especialmente importante que comunique a su médico si le han administrado anteriormente irinotecán en cualquiera de sus formas.

No debe utilizarse ONIVYDE pegilado liposomal en lugar de otros medicamentos con irinotecán, ya que actúa de forma diferente cuando va introducido en liposomas que cuando se administra en su formulación libre.

Además, es especialmente importante que comunique a su médico si también está tomando los medicamentos siguientes, ya que reducen la disponibilidad del irinotecán en el organismo:

- fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (medicamentos utilizados para tratar convulsiones y caídas)
- rifampicina y rifabutina (medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis)
- Hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y el decaimiento)
- ya que ONIVYDE pegilado liposomal no debe administrarse junto con estos medicamentos.

Es especialmente importante que comunique a su médico si también está tomando los medicamentos siguientes, ya que aumentan la disponibilidad del irinotecán en el organismo:

- ketoconazol, itraconazol o voriconazol (medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas)
- claritromicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (medicamentos para la infección por VIH)
- telaprevir (medicamento utilizado para tratar una enfermedad del hígado llamada hepatitis C)
- nefazodona (medicamento utilizado para tratar la depresión y el decaimiento)
- gemfibrozilo (medicamento utilizado para tratar altas concentraciones de grasas en la sangre)

Uso de ONIVYDE pegilado liposomal con alimentos y bebidas

Evite comer pomelos y beber zumo de pomelo mientras le tratan con ONIVYDE pegilado liposomal, ya que pueden aumentar la disponibilidad del principio activo de ONIVYDE pegilado liposomal en el organismo.

Prospecto: información para el usuario

Embarazo y lactancia

No deben administrarle ONIVYDE pegilado liposomal si está embarazada, ya que puede perjudicar al feto. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si tiene intención de quedarse embarazada, pida consejo a su médico. Si le administran ONIVYDE pegilado liposomal, no debe dar el pecho hasta un mes después de la última dosis.

Durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante el mes siguiente debe elegir un método de control de la natalidad eficaz que sea adecuado para usted, con el fin de evitar embarazos durante dicho periodo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia. No deben administrarle ONIVYDE pegilado liposomal si está en periodo de lactancia, ya que puede perjudicar al niño.

Conducción y uso de máquinas

ONIVYDE pegilado liposomal puede influir en su capacidad para conducir y usar máquinas (ya que puede sentirse soñoliento, mareado o exhausto con el uso de ONIVYDE pegilado liposomal). Si se siente soñoliento, mareado o exhausto, debe evitar conducir, usar máquinas o realizar otras tareas que requieran la máxima atención.

ONIVYDE pegilado liposomal contiene sodio

Un mililitro de este medicamento contiene 0,144 mmol (3,31 mg) sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo se usa ONIVYDE pegilado liposomal

Solo pueden administrar ONIVYDE pegilado liposomal los profesionales sanitarios con experiencia en la administración de medicamentos para el cáncer. Siga cuidadosamente todas las instrucciones indicadas por su médico.

Su médico decidirá las dosis que se le administrarán.

ONIVYDE pegilado liposomal se administra como una única dosis en forma de goteo (perfusión) en una vena, que debe durar al menos 90 minutos.

Una vez que le hayan administrado ONIVYDE pegilado liposomal, le administrarán otros dos medicamentos, ácido folínico y 5-fluorouracilo.

El tratamiento se repetirá cada dos semanas.

En determinados casos, puede ser necesario reducir las dosis o prolongar los intervalos de administración.

Es posible que reciba premedicación para las náuseas y vómitos. Si ha sufrido sudoración, calambres abdominales y salivación, así como deposiciones líquidas frecuentes de aparición temprana durante tratamientos anteriores con ONIVYDE pegilado liposomal, es posible que reciba otros medicamentos antes de ONIVYDE pegilado liposomal para evitar o reducir dichos efectos en los ciclos de tratamiento siguientes.

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

Prospecto: información para el usuario

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es importante que sepa cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Su médico también puede recetarle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- si siente de manera repentina respiración difícil, rubefacción, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea o habón urticarial (erupción pruriginosa con bultos rojos inflamados en la piel que aparecen repentinamente), picazón, hinchazón alrededor de los ojos, opresión en el pecho o la garganta durante la perfusión o poco después de esta (ya que podría ser necesario suspender la perfusión y administrarle un tratamiento o vigilar los efectos adversos)
- si tiene fiebre, escalofrío y signos de infección (ya que podría necesitar un tratamiento inmediato)
- si sufre diarrea intensa y persistente (deposiciones líquidas y frecuentes); ver sección 2

Pueden producirse los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Concentraciones bajas de leucocitos (glóbulos blancos) (neutropenia y leucopenia), concentraciones bajas de hematíes (glóbulos rojos) (anemia)
- Concentraciones bajas de plaquetas (trombocitopenia)
- Diarrea (deposiciones frecuentes y blandas o acuosas)
- Náuseas y vómitos
- Dolor de estómago o en la zona del intestino
- Dolor bucal (en la boca)
- Pérdida de peso
- Pérdida del apetito
- Pérdida de líquidos corporales (deshidratación)
- Nivel bajo de sales (electrolitos) en el organismo (por ejemplo, potasio, magnesio)
- Pérdida inusual del pelo
- Cansancio
- Mareo
- Hinchazón y retención de líquidos en los tejidos blandos (edema periférico)
- Dolor e hinchazón de la mucosa digestiva (inflamación de la mucosa)
- Fiebre
- Debilidad generalizada

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Escalofrío
- Infecciones, por ejemplo, infecciones fúngicas en la boca (candidiasis oral), fiebre con cifras bajas de leucocitos (glóbulos blancos) (neutropenia febril), infecciones relacionadas con la administración del medicamento en una vena
- Inflamación del estómago y el intestino (gastroenteritis)
- Inflamación sistémica del cuerpo, causada por una infección (sepsis)

Prospecto: información para el usuario

- Complicación potencialmente mortal de la inflamación de todo el cuerpo (shock séptico)
- Infección de los pulmones (neumonía)
- Nivel bajo de un subtipo de leucocitos (glóbulos blancos), llamados linfocitos, con una función importante para el sistema inmunitario (linfopenia)
- Disminución de algunas sales (electrolitos) en el organismo (por ejemplo, fosfato, sodio)
- Concentración baja de azúcar en la sangre (hipoglucemia)
- Falta de sueño
- Mal sabor de boca
- Un síndrome llamado «síndrome colinérgico», con sudoración, salivación y calambres abdominales
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Formación de un coágulo de sangre en una vena profunda (trombosis venosa profunda) o bloqueo de la arteria principal del pulmón o una de sus ramas (embolia pulmonar), o bloqueo debido a un coágulo de sangre en algún otro lugar del torrente sanguíneo (embolia)
- Alteración de la voz, voz ronca o excesivamente entrecortada
- Respiración difícil
- Inflamación del intestino
- Almorranas (hemorroides)
- Aumento de la enzima hepática (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) en análisis de sangre
- Aumento de la bilirrubina (un pigmento amarillo anaranjado, producto de deshecho de la descomposición normal de los glóbulos rojos) en otros análisis de laboratorio relacionados con el funcionamiento del hígado
- Aumento en otros análisis de laboratorio (aumento de la razón normalizada internacional) relacionados con el funcionamiento del sistema de coagulación de la sangre
- Concentraciones sanguíneas normalmente bajas de albúmina (proteína importante del cuerpo)
- Problemas repentinos con la actividad de los riñones que pueden provocar un rápido deterioro o pérdida del funcionamiento renal
- Reacción anormal a la perfusión que causa síntomas como respiración difícil, rubefacción, dolor de cabeza, opresión en el pecho o la garganta
- Retención de líquidos anormal en el cuerpo que causa hinchazón en los tejidos afectados (edema)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Inflamación sistémica del cuerpo, causada por una infección de la vesícula biliar y las vías biliares (sepsis biliar)
- Reacción alérgica a ONIVYDE pegilado liposomal (al principio activo o a los excipientes)
- Disminución de la llegada de oxígeno a los tejidos corporales
- Inflamación del esófago (tubo que conduce los alimentos al estómago)
- Formación o presencia de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo, ya sea una vena o una arteria (trombosis)
- Inflamación de la mucosa del recto (final del intestino grueso)
- Tipo de erupción caracterizado por la aparición de una zona de la piel plana y enrojecida cubierta de bultos (erupción maculopapular)
- Cambios en el color de las láminas ungueales (placas de las uñas)

Prospecto: información para el usuario

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación y **ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ONIVYDE pegilado liposomal

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

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

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez se ha diluido el concentrado para la perfusión con una solución inyectable de glucosa al 5 % o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la solución debe utilizarse lo antes posible, pero puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) durante un periodo de hasta 6 horas. Antes de usarse, la solución para perfusión diluida puede conservarse en la heladera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas. Se debe proteger de la luz y no se debe congelar.

Este medicamento no se debe tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ONIVYDE pegilado liposomal

- El principio activo es irinotecán. Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato en una formulación liposomal pegilada).
- Los demás componentes son: 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC); colesterol, N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE); octosulfato de sacarosa; ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperacil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES); cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. ONIVYDE pegilado liposomal contiene sodio; si sigue una dieta pobre en sodio, ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

ONIVYDE pegilado liposomal se suministra en forma de dispersión liposomal isotónica opaca entre blanca y ligeramente amarilla en un vial de vidrio.

Cada envase contiene un vial con 10 ml de concentrado.

Prospecto: información para el usuario

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación y administración de ONIVYDE pegilado liposomal

- ONIVYDE pegilado liposomal se suministra en forma de dispersión liposomal estéril en una concentración de 4,3 mg/ml y se debe diluir antes de la administración. Diluir con una solución inyectable de glucosa al 5 % o una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una solución de la dosis correspondiente de ONIVYDE pegilado liposomal diluida hasta obtener un volumen final de 500 ml. Mezclar la solución diluida invirtiéndola suavemente.
- ONIVYDE pegilado liposomal se debe administrar antes del ácido fólico seguido de 5-fluorouracilo. ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como solución sin diluir.
- Se deben utilizar técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE pegilado liposomal es solo para un único uso.
- Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar lo antes posible tras la dilución. Antes de usarse, la solución para perfusión diluida puede guardarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) durante un periodo de hasta 6 horas o en la heladera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas. Se debe proteger de la luz y no se debe congelar.
- Se debe tener cuidado para evitar la extravasación y se debe vigilar el lugar de la perfusión por si aparecen signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda lavar la zona con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y/o agua esterilizada y aplicar hielo.

Manipulación y eliminación de ONIVYDE pegilado liposomal

- ONIVYDE pegilado liposomal es un medicamento citotóxico y se debe proceder con precaución durante su manipulación. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE pegilado liposomal. Si la solución entra en contacto con la piel, esta debe lavarse concienzudamente de inmediato con agua y jabón. Si la solución entra en contacto con las mucosas, estas deben lavarse concienzudamente con agua. Debido a la naturaleza citotóxica del medicamento, las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE pegilado liposomal.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

Elaborado por: Ipsen Bioscience, Inc. 1 Kendall Square Suite B7401 Cambridge, MA 02139-1670, Estados Unidos.

Empaque Primario: Ajinomoto Althea Inc. 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, stados Unidos.

Empaque Secundario: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen, Alemania.

Prospecto: información para el usuario

Representante e Importador: Servier Argentina S.A., Av. Castaños 3222 – C1406IHS Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francia.



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Un ml de concentrado contiene 4,3 mg de irinotecan base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal).

Excipientes:

Lípidos que forman los liposomas: (DSPC)1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, Colesterol, N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE). *Otros excipientes:* octosulfato de sacarosa, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacil-(1)] etanosulfónico (HEPES), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables c.s.p

Un ml de concentrado contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio.

ACCION TERAPEUTICA:

medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos.
Código ATC: L01XX19

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX19

Mecanismo de acción

El principio activo de ONIVYDE pegilado liposomal es el irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa) encapsulado en una vesícula bicapa lipídica o liposoma.

ONIVYDE
Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml
Concentrado para Solución para Perfusión

Industria Estadounidense

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Dispersión liposomal isotónica opaca entre blanca y ligeramente amarilla.

El concentrado tiene un pH de 7,2 y una osmolalidad de 295 mOsm/kg.

Via de Administración: Intravenosa tras dilución.

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal).

El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas actúan como inhibidores específicos de la enzima ADN-topoisomerasa I. El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen de forma reversible al complejo ADN-topoisomerasa I y producen lesiones en el ADN monocatenario que bloquean la horquilla de replicación y son responsables de la citotoxicidad. El irinotecán es metabolizado por la carboxilesterasa a SN-38. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada procedente de estirpes celulares tumorales de seres humanos y roedores.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado en modelos animales que ONIVYDE pegilado liposomal amplía las concentraciones plasmáticas del irinotecán y prolonga la exposición a su metabolito activo, el SN-38, en la ubicación del tumor.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de ONIVYDE pegilado liposomal se han investigado en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, abierto y controlado (NAPOLI-1) que analizó dos pautas terapéuticas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con evolución de la enfermedad documentada tras recibir un tratamiento con gemcitabina o que contenía gemcitabina. El ensayo se diseñó para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia u ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF en comparación con un grupo control tratado con el medicamento 5-FU/AF.

Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF recibieron ONIVYDE pegilado liposomal 70 mg/m² en perfusión intravenosa durante 90 minutos, seguido de AF 400 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 se les administró una dosis inicial más baja de ONIVYDE pegilado liposomal (ver sección 4.2). Los pacientes aleatorizados a 5-FU/AF recibieron ácido folínico 200 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.000 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas, administrados los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia recibieron 100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas.

Los criterios claves de inclusión para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico en el estudio clínico NAPOLI-1 fueron un estado funcional ≥ 70 en la escala de Karnofsky (KPS), concentración de bilirrubina normal, concentración de transaminasas $\leq 2,5$ veces el LSN o ≤ 5 veces el LSN en los pacientes con metástasis en hígado y albúmina $\geq 3,0$ g/dl.

Se aleatorizó a un total de 417 pacientes al grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (N = 117), al grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia (N = 151) y al grupo tratado con 5-FU/AF (N = 149). Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad en el momento de su incorporación estaban bien equilibradas entre los distintos grupos del ensayo.

En la población por intención de tratar (todos los aleatorizados), la mediana de edad era de 63 años (intervalo: 31-87 años), el 57 % eran hombres, el 61 % eran caucásicos y el 33 % eran asiáticos. La concentración de albúmina basal media era de 3,6 g/dl y la puntuación basal en la escala KPS era de 90-100 en el 55 % de los pacientes. Las características de la enfermedad eran las siguientes: el 68 % de los pacientes tenía metástasis en hígado y el 31 % tenía metástasis de pulmón; el 12 % de los pacientes no había recibido previamente ninguna línea de tratamiento para la metástasis, el 56 % había recibido previamente 1 línea de tratamiento para la metástasis, el 32 % había recibido previamente 2 líneas o más de tratamiento para la metástasis.

Los pacientes recibieron tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se muestran en la tabla 4. La supervivencia global se ilustra en la figura 1.

Tabla 4 Resultados de eficacia del estudio clínico NAPOLI-1

	ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
Supervivencia global¹		
Número de muertes, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana de SG (meses)	6,1	4,2
(IC del 95 %)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Valor de p ⁴	0,0122	
Supervivencia sin progresión^{1,2}		
Muerte o progresión, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana de SSP (meses)	3,1	1,5
(IC del 95 %)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ³	0,56 (0,41-0,75)	
Valor de p ⁴	0,0001	

	ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
Tasa de respuesta objetiva²		
N	19	1
TRO (%) Tasa de Respuesta Objetiva	16,2	0,8
IC del 95 % de la tasa ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Diferencia entre tasas (IC del 95 %) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
Valor de p ⁶	< 0,0001	

¹ La mediana es el cálculo de la mediana de tiempo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier

² De acuerdo con los criterios RECIST, v. 1.1.

³ Análisis mediante el modelo de Cox

⁴ Prueba del orden logarítmico sin estratificar

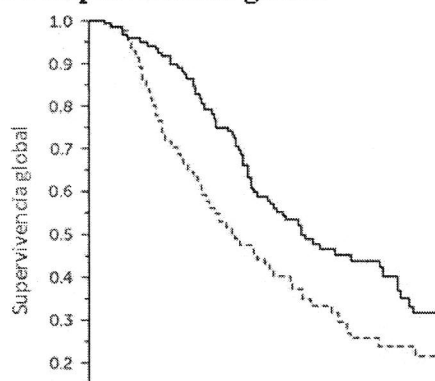
⁵ Basado en la aproximación normal

⁶ Prueba exacta de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/AF = 5-fluorouracilo/ácido folínico; IC = intervalo de confianza

Figura 1 Supervivencia global

Figura 1 Supervivencia global



En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE pegilado liposomal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ONIVYDE pegilado liposomal en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas (ver sección **Posología y forma de administración** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La encapsulación del irinotecán en liposomas amplía la circulación y limita la distribución en comparación con las del irinotecán no liposomal.

La farmacocinética plasmática del irinotecán total y del SN-38 total se evaluó en pacientes con cáncer que recibieron ONIVYDE pegilado liposomal, en monoterapia o como parte de una poliquimioterapia, en dosis de entre 50 y 155 mg/m². En la tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los analitos irinotecán total y SN-38 total tras la administración de ONIVYDE pegilado liposomal 70 mg/m².

Tabla 5: Resumen del irinotecán total y el SN-38 total medios (± desviación típica)

Analito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE pegilado liposomal (IC del 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotecán total	AUC	h×ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C _{max}	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Aclaramiento (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} eficaz	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 total	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} eficaz	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

DT = desviación típica

AUC= área bajo la curva de la concentración plasmática (extrapolada al infinito para ONIVYDE pegilado liposomal y AUC_{24h} para el irinotecán no liposomal)

C_{max} = concentración plasmática máxima

t_{1/2} eficaz = semividas eficaces

^aLos valores se calculan a partir de los análisis FC de la población

^bN = 353 hace referencia a todos los sujetos incluidos en la población para el análisis FC

^cLos valores se obtienen de los datos publicados [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribución

La medición directa del irinotecán liposomal muestra que el 95 % del irinotecán permanece encapsulado en los liposomas durante la circulación. El irinotecán no liposomal muestra un gran volumen de distribución (138 l/m²). El volumen de distribución de ONIVYDE pegilado

liposomal 70 mg/m² fue de 2,6 l/m², lo que indica que ONIVYDE pegilado liposomal se encuentra en su mayor parte restringido al líquido intravascular.

La unión a proteínas plasmáticas de ONIVYDE pegilado liposomal es insignificante (< 0,44 % del irinotecán total de ONIVYDE pegilado liposomal). La unión a proteínas plasmáticas del irinotecán no liposomal es moderada (entre el 30 % y el 68 %), y el SN-38 se une ampliamente a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95 %).

Biotransformación

El irinotecán liberado de la encapsulación en liposomas sigue una vía metabólica similar a la notificada con el irinotecán no liposomal.

En la transformación metabólica del irinotecán en el metabolito activo SN-38 actúan como mediadoras las enzimas carboxilesterasas. *Los estudios in vitro* indican que el irinotecán, el SN-38 y otro metabolito, el ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450. El SN-38 es posteriormente conjugado principalmente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 es menor en las personas con polimorfismos genéticos que producen una disminución de la actividad enzimática, como el polimorfismo del UGT1A1*28. En el análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes tratados con ONIVYDE pegilado liposomal, en el que se usaron los resultados de un subgrupo que contaba con pruebas genotípicas para el UGT1A1*28 y que se ajustó para la dosis inferior administrada a pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, los pacientes homocigóticos (N = 14) y no homocigóticos (N = 244) para dicho alelo tuvieron unas concentraciones promedio en estado de equilibrio de SN-38 total de 1,06 y 0,95 ng/ml, respectivamente.

Eliminación

La eliminación de ONIVYDE pegilado liposomal y del irinotecán no liposomal no se ha dilucidado por completo en los seres humanos.

La excreción urinaria del irinotecán no liposomal es de entre un 11 % y un 20 %; la del SN-38 es < 1 % y la del glucurónido de SN-38 es del 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulada del irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido de SN-38) durante las 48 horas siguientes a la administración del irinotecán no liposomal en dos pacientes osciló entre aproximadamente el 25 % (100 mg/m²) y el 50 % (300 mg/m²).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo ningún efecto en la exposición del SN-38 total una vez ajustado en función del ASC. El análisis incluyó a 68 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml/min), 147 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 ml/min) y 135 pacientes con actividad renal normal (CLcr > 90 ml/min). No hubo suficientes datos de pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) para evaluar su efecto en la farmacocinética (ver las secciones **Posología y forma de administración** y **Advertencias y Precauciones especiales de empleo**).

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio de farmacocinética específico en pacientes con insuficiencia hepática. En un análisis farmacocinético de la población, las concentraciones promedio en estado estacionario del SN-38 total de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina total de 1-2 mg/dl (n = 19) fueron un 37 % más elevadas (0,98 [IC del

95 %: 0,94-1,02] y 1,29 [IC del 95 %: 1,11-1,5] ng/ml, respectivamente) que las de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina < 1 mg/dl (n = 329); sin embargo, las concentraciones elevadas de ALT/AST no tuvieron efecto alguno en las concentraciones del SN-38 total. No se dispone de datos sobre pacientes con una bilirrubina total de más del doble del LSN.

Otras poblaciones especiales

Edad y sexo

El análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes de entre 28 y 87 años, de los cuales el 11 % tenía \geq 75 años, indica que la edad no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38.

El análisis farmacocinético de la población realizado en 196 hombres y 157 mujeres indica que el sexo no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38 una vez ajustado en función del área de superficie corporal (ASC).

Etnia

El análisis farmacocinético de la población indica que los asiáticos, en comparación con los caucásicos, tienen una concentración promedio en estado estacionario de irinotecán total un 56 % menor (3,93 [IC del 95 %: 3,68-4,2] y 1,74 [IC del 95 %: 1,58-1,93] mg/l, respectivamente) y una concentración promedio en estado estacionario de SN-38 total un 8 % mayor (0,97 [IC del 95 %: 0,92-1,03] y 1,05 [IC del 95 %: 0,98-1,11] ng/ml, respectivamente).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En un análisis conjunto de 353 pacientes, se asoció una $C_{m\acute{a}x}$ plasmática más elevada de SN-38 a una mayor probabilidad de sufrir neutropenia, y una $C_{m\acute{a}x}$ plasmática más elevada de irinotecán total se asoció a una mayor probabilidad de sufrir diarrea.

En el ensayo clínico que demostraba la eficacia de ONIVYDE pegilado liposomal, las exposiciones plasmáticas más elevadas del irinotecán y el SN-38 totales en los pacientes del grupo de tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF se asociaron a una SG y una SSP más duraderas y una TRO (tasa de respuesta objetiva) más alta.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros, los órganos afectados por la toxicidad fueron el tracto gastrointestinal y el sistema hematológico. La intensidad de los efectos estaba relacionada con la dosis y era reversible. La concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas y perros tras 90 minutos de perfusión intravenosa con ONIVYDE pegilado liposomal una vez cada 3 semanas durante 18 semanas fue de 155 mg/m².

En estudios de seguridad farmacológica en perros, ONIVYDE pegilado liposomal no tuvo ningún efecto en los parámetros cardiovascular, hemodinámico, electrocardiográfico o respiratorio con dosis de hasta 18 mg/kg o 360 mg/m². En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas no se observaron hallazgos indicativos de toxicidad relacionada con el SNC.

Potencial genotóxico y carcinogénico

No se han realizado estudios de genotoxicidad con ONIVYDE pegilado liposomal. El irinotecán no liposomal y el SN-38 fueron genotóxicos *in vitro* en la prueba de aberraciones

cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO) así como en la prueba de los micronúcleos *in vivo* en ratones. Sin embargo, en otros estudios con irinotecán se ha demostrado que no poseen capacidad mutagénica en la prueba de Ames.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ONIVYDE pegilado liposomal. En lo que respecta al irinotecán no liposomal, en ratas tratadas una vez a la semana con una dosis máxima de 150 mg/m² durante 13 semanas, no se notificaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después de finalizar el mismo. En estas condiciones, existió una tendencia lineal significativa con la dosis para la incidencia de los pólipos del estroma endometrial y las trompas de Falopio y los sarcomas del estroma endometrial combinados. Debido a su mecanismo de acción, el irinotecán se considera un posible carcinógeno.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con ONIVYDE pegilado liposomal.

El irinotecán no liposomal fue teratogénico en ratas y conejos en dosis inferiores a la dosis terapéutica para los seres humanos. En las ratas, las crías nacidas de animales tratados y que presentaban anomalías externas mostraron un descenso en la fertilidad. Esto no se observó en las crías morfológicamente normales. En las ratas gestantes se produjo una disminución del peso de la placenta y, en las crías, una reducción en la viabilidad del feto y un aumento en las anomalías conductuales.

El irinotecán no liposomal provocó atrofia de los órganos genitales masculinos en las ratas y perros tras varias dosis diarias de 20 mg/kg y 0,4 mg/kg, respectivamente. Estos efectos fueron reversibles tras la suspensión del tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) no es equivalente a las formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse.

Posología

ONIVYDE pegilado liposomal, el ácido fólico y el 5-fluorouracilo deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegilado liposomal es de 70 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m² de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m² de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. ONIVYDE pegilado liposomal no debe administrarse como medicamento único.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) reducida de 50 mg/m² (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 70 mg/m².

Premedicación

Se recomienda administrar premedicación a los pacientes con las dosis habituales de dexametasona (o con un corticoesteroide equivalente) junto con un antagonista de 5-HT₃ (u otro antiemético) al menos 30 minutos antes de la perfusión de ONIVYDE pegilado liposomal.

Ajustes de la dosis

Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad sufrida con anterioridad. La dosis de AF no necesita ajustarse. En el caso de las toxicidades de grado 1 y 2, no se recomienda ninguna modificación de la dosis. En la tabla 1 y la tabla 2 se resumen los ajustes de la dosis recomendados para tratar las toxicidades de grado 3 o 4 relacionadas con ONIVYDE pegilado liposomal.

En el caso de los pacientes que inicien el tratamiento con 50 mg/m² de ONIVYDE pegilado liposomal y no aumenten la dosis a 70 mg/m², la primera reducción recomendada de la dosis es a 43 mg/m² y la segunda reducción de la dosis es a 35 mg/m². Los pacientes que necesiten seguir reduciendo la dosis deben interrumpir el tratamiento.

A los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 que no hayan sufrido toxicidades relacionadas con el medicamento durante el primer ciclo de tratamiento (dosis reducida de 50 mg/m²) se les podrá aumentar la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal hasta una dosis total de 70 mg/m² en los ciclos posteriores en función de la tolerancia de cada paciente concreto.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI v 4.0¹	Ajuste de ONIVYDE pegilado liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm ³	
Grado 3 o grado 4 (< 1.000 células/mm³) o fiebre neutropénica	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²).
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²).
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI v 4.0¹	Ajuste de ONIVYDE pegilado liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ Las modificaciones de la dosis para la leucopenia y la trombocitopenia se basan en la clasificación de las toxicidades según los CTCAE del NCI y son las mismas que las recomendadas más arriba para la neutropenia.	
Toxicidades no hematológicas²:		
<u>Diarrea</u>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
Grado 2	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
Grado 3 o 4	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Náuseas/vómitos</u>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que las náuseas/vómitos mejoren a \leq grado 1 o hasta el valor basal	
Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento antiemético)	Primera aparición	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 50 mg/m ²
	Segunda aparición	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 43 mg/m ²
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Toxicidades hepáticas, renales, respiratorias o de otro tipo²</u> Grado 3 o 4	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la reacción adversa mejore a \leq grado 1	
	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI v 4.0¹	Ajuste de ONIVYDE pegilado liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
Reacción anafiláctica	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.) versión 4.0

² No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes homocigotos para el UGT1A1*28

Grado (valor) de la toxicidad según los CTCAE del NCI v 4.0¹	Ajuste de ONIVYDE pegilado liposomal /5-FU (para pacientes homocigotos para el UGT1A1*28 sin aumento previo³ a 70 mg/m²)	
	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el acontecimiento adverso mejore a ≤ grado 1	
Reacciones adversas² Grado 3 o 4	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 43 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 35 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.) versión 4.0

² No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

³ En caso de un aumento de dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 70 mg/m² si se tolera en los ciclos siguientes, las modificaciones de la dosis recomendadas deben seguir las indicaciones de la Tabla 1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia hepática con ONIVYDE pegilado liposomal. Se debe evitar el uso de ONIVYDE pegilado liposomal en los pacientes con bilirrubina > 2,0 mg/dl, o aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o > 5 veces el LSN si existe metástasis hepática (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia renal con ONIVYDE pegilado liposomal. No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver las secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas**). No se recomienda usar ONIVYDE pegilado liposomal en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Personas de edad avanzada

El 41 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegilado liposomal en el programa clínico era ≥ 65 años. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ONIVYDE pegilado liposomal en niños y adolescentes ≤ 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

ONIVYDE pegilado liposomal se usa por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como perfusión intravenosa única durante 90 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

ONIVYDE pegilado liposomal es un medicamento citotóxico. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE pegilado liposomal. Las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE pegilado liposomal.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **Composición cualitativa y cuantitativa**.

Lactancia (ver sección **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

ONIVYDE pegilado liposomal es una formulación liposomal de irinotecán con propiedades farmacocinéticas diferentes a las del irinotecán no liposomal. La concentración y presentación son diferentes a las de las formulaciones de irinotecán no liposomales. ONIVYDE pegilado liposomal no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse.

En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE pegilado liposomal.

Mielosupresión/neutropenia

Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La mediana de tiempo hasta la cifra mínima para la neutropenia \geq grado 3 es de 23 (intervalo: 8-104) días tras la primera dosis del tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. La neutropenia febril (temperatura corporal $> 38^\circ\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/ mm^3) se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegilado liposomal si se produce fiebre por neutropenia o si el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de los 1.500 células/ mm^3 . Se han observado casos de sepsis con fiebre por neutropenia y consiguiente shock séptico con desenlace mortal en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratados con ONIVYDE pegilado liposomal.

Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves (ver sección **Posología y forma de administración**). Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal.

Los antecedentes de radiación abdominal previa aumentan el riesgo de neutropenia y neutropenia febril graves tras el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Se recomienda realizar un estrecho seguimiento de los recuentos celulares sanguíneos y valorar el uso de factores de crecimiento mieloide en los pacientes con antecedentes de radiación abdominal. Se debe actuar con precaución con los pacientes que reciban de forma simultánea ONIVYDE pegilado liposomal y radiación.

Los pacientes con una glucuronidación deficiente de la bilirrubina, como los afectados por el síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal.

En comparación con los pacientes caucásicos, los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril y grave tras el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (ver las secciones **Reacciones adversas** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Vacunas y efectos inmunosupresores

La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE pegilado liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal; por tanto, se debe evitar la vacunación con vacunas con microorganismos vivos. Se pueden administrar vacunas con microorganismos muertos o inactivadas, si bien la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4

ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. No se ha

definido la dosis de inicio adecuada para los pacientes que toman dichos anticonvulsivos u otros inductores potentes. Se debe considerar la sustitución por tratamientos no inductores enzimáticos al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1

ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal.

ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Diarrea

Se puede producir diarrea de forma temprana (aparición en ≤ 24 horas después del inicio de ONIVYDE pegilado liposomal) o tardía (> 24 horas) (ver sección **Reacciones adversas**).

A menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis.

Tan pronto como aparezcan las primeras deposiciones líquidas, el paciente debe empezar a beber cantidades abundantes de bebidas con electrolitos. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo.

Si la diarrea persiste durante más de 24 horas mientras el paciente está tomando loperamida, se debe considerar añadir un antibiótico oral (por ejemplo, fluoroquinolona durante 7 días). La loperamida no se debe utilizar durante más de 48 horas seguidas debido al riesgo de aparición de un íleo paralítico. Si la diarrea persiste durante más de 48 horas, se debe interrumpir la loperamida, vigilar y reponer líquidos y electrolitos y continuar el tratamiento complementario con antibióticos hasta que se resuelvan los síntomas concomitantes.

Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE pegilado liposomal a los pacientes con obstrucción del intestino y enfermedad intestinal inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan.

Tras una diarrea de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal (ver sección **Posología y forma de administración**).

Reacciones colinérgicas

La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina.

Reacciones agudas relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes que recibieron tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal, que consistieron fundamentalmente en erupción, urticaria, edema periorbital o prurito. Por lo general, los acontecimientos nuevos (todos de grado 1 o grado 2) tuvieron lugar al principio del tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y solo se observaron en 2 de cada 10 pacientes tras la quinta dosis. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones agudas relacionadas con la perfusión. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegilado liposomal.

Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

Los pacientes que se han sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE pegilado liposomal en combinación con 5-FU y ácido folínico (ver sección **Reacciones adversas**). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones.

Trastornos vasculares

Onivyde pegilado liposomal se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas.

Toxicidad pulmonar

Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. En los estudios clínicos no se han notificado acontecimientos tipo EPI con el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Entre los factores de riesgo se encuentran la enfermedad pulmonar preexistente, el uso de medicamentos neumotóxicos, los factores estimuladores de colonias y haber recibido radioterapia previa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. En un pequeño porcentaje de pacientes que participaron en un estudio clínico con irinotecán se observó un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal hasta obtener una evaluación diagnóstica. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegilado liposomal en los pacientes con diagnóstico confirmado de EPI.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN-38 total (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**), por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). Se necesita proceder con precaución cuando se administre ONIVYDE pegilado liposomal combinado con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente en los pacientes con una insuficiencia hepática preexistente.

Insuficiencia renal

No se ha establecido el uso de ONIVYDE pegilado liposomal en los pacientes con insuficiencia renal importante (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²)

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron reacciones adversas de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis. Se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE pegilado liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m².

Excipientes

Cada ml de ONIVYDE pegilado liposomal contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información sobre las interacciones medicamentosas con ONIVYDE pegilado liposomal se ha obtenido de las publicaciones científicas sobre el irinotecán no liposomal.

Interacción que afecta al uso de ONIVYDE pegilado liposomal

Inductores potentes de la CYP3A4

Los pacientes que reciben de forma simultánea irinotecán no liposomal y anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4, como la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina, tienen una exposición substancialmente menor al irinotecán (reducción del AUC en un 12 % con la hierba de San Juan, un 57 %-79 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina) y el SN-38 (reducción del AUC en un 42 % con la hierba de San Juan, un 36 %-92 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina). Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE pegilado liposomal e inductores de la CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal.

Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1

En los pacientes que reciben simultáneamente irinotecán no liposomal y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, la exposición del SN-38 aumenta en un 109 %. Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE pegilado liposomal y otros inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal. Teniendo en cuenta la interacción medicamentosa del irinotecán no liposomal y el ketoconazol, la administración conjunta de ONIVYDE pegilado liposomal y otros inhibidores de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal.

Basándose en el análisis farmacocinético de la población, la administración conjunta de ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF no altera la farmacocinética de ONIVYDE pegilado liposomal.

No se conocen interacciones entre ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) y otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 1 mes después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo.

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso del ONIVYDE pegilado liposomal en las mujeres embarazadas. ONIVYDE pegilado liposomal puede provocar daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas, ya que su principal ingrediente, el irinotecán, ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en animales (ver sección ***Datos preclínicos sobre seguridad***). Por tanto, teniendo en cuenta los resultados de los estudios con animales y el mecanismo de acción del irinotecán, ONIVYDE pegilado liposomal no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa ONIVYDE pegilado liposomal durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el tratamiento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

Lactancia

Se desconoce si ONIVYDE pegilado liposomal o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves con ONIVYDE pegilado liposomal en los lactantes, ONIVYDE pegilado liposomal está contraindicado durante la lactancia (ver sección ***Contraindicaciones***). Las pacientes no deben dar el pecho hasta un mes después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No existen suficientes datos sobre el efecto de ONIVYDE pegilado liposomal en la fertilidad humana. Se ha demostrado que el irinotecán no liposomal causa atrofia en los órganos genitales masculinos y femeninos tras varias dosis diarias de irinotecán en animales (ver sección ***Datos preclínicos sobre seguridad***).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ONIVYDE pegilado liposomal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Durante el tratamiento, los pacientes deben actuar con precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de ONIVYDE pegilado liposomal, se notificaron en 264 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, 147 de los cuales recibieron ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia (100 mg/m²) y 117 recibieron ONIVYDE pegilado liposomal (70 mg/m²) en combinación con 5-FU/AF.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de ONIVYDE pegilado liposomal +5 FU/AF fueron: diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, neutropenia, fatiga, astenia, anemia, estomatitis y pirexia. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) del

tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal fueron diarrea, vómitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsis, deshidratación, shock séptico, neumonía, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia.

Los índices de reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento fueron del 11 % en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF y del 12 % en el grupo tratado con monoterapia.

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento notificadas con mayor frecuencia fueron infección y diarrea en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, y vómitos y diarrea en el grupo tratado con monoterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal se resumen a continuación y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia (tabla 3). Dentro del sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente. Las categorías de frecuencia empleadas para las reacciones adversas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)**.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal en el estudio clínico NAPOLI-1

Clasificación de órganos del sistema MedDRA*	Frecuencia de la reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuentes:</u> shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral <u>Poco frecuentes:</u> sepsis biliar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes:</u> neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <u>Frecuentes:</u> linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes:</u> <u>hipersensibilidad</u>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes:</u> hipocaliemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido <u>Frecuentes:</u> hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes:</u> insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes:</u> mareo <u>Frecuentes:</u> síndrome colinérgico, disgeusia
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes:</u> hipotensión
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes:</u> embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda <u>Poco frecuentes:</u> trombosis

Clasificación de órganos del sistema MedDRA*	Frecuencia de la reacción adversa**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> disnea, disfonía <i>Poco frecuentes:</i> hipoxia
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis <i>Frecuentes:</i> colitis, hemorroides <i>Poco frecuentes:</i> esofagitis, proctitis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> hipoalbuminemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> alopecia <i>Poco frecuentes:</i> erupción maculopapular, cambio de color de las uñas
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia <i>Frecuentes:</i> reacción asociada a perfusión, edema
Exploraciones complementarias	<i>Muy frecuentes:</i> disminución de peso <i>Frecuentes:</i> bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada

* Versión 14.1 del MedDRA

** Debido al reducido tamaño de la muestra, no se puede calcular la frecuencia de aparición rara a partir del estudio NAPOLI-1

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En el estudio clínico NAPOLI-1 se observaron las siguientes reacciones adversas:

Mielosupresión

La mielosupresión (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia y anemia) fue más frecuente en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF que en el grupo control tratado con 5-FU/AF.

Neutropenia/leucopenia

La neutropenia/leucopenia fue la toxicidad hematológica importante más destacada. La neutropenia de grado 3 o superior se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (27,4 %) que en los pacientes tratados con 5-FU/AF (1,5 %). La fiebre por neutropenia/sepsis apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con la combinación ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (en 4 pacientes [3,4 %]) que en el grupo control tratado con 5-FU/AF (en 1 paciente [0,7 %]).

Trombocitopenia

La trombocitopenia de grado 3 o superior se produjo en el 2,6 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF y en el 0 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF.

Anemia

La anemia de grado 3 o superior se produjo en el 10,3 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF y en el 6,7 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF.

Insuficiencia renal aguda

Se han detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea. Se notificó insuficiencia renal aguda en 6 de 117 pacientes (5,1 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, en 10 de 147 (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia y en 6 de 134 pacientes (4,5 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF.

Diarrea y reacciones adversas asociadas

La diarrea es una reacción adversa muy frecuente que provoca colitis, íleo, gastroenteritis, fatiga, deshidratación, pérdida de peso, toxicidades renales, hiponatremia e hipocaliemia. Se han detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea graves. En el estudio clínico se produjo diarrea de grado 3 o grado 4 en 15 de 117 pacientes (12,8 %) que recibieron ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF. La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea tardía en el caso de los pacientes que sufrieron dicho acontecimiento fue de 8 días desde la dosis anterior de ONIVYDE pegilado liposomal. Puede producirse diarrea de aparición temprana, normalmente en un periodo \leq 24 horas tras la administración de la dosis, que suele ser pasajera. La diarrea de aparición temprana también puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, que pueden comprender rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo, que puede provocar calambres abdominales. En el estudio clínico se produjo diarrea temprana en 35 pacientes (29,9 %) y acontecimientos colinérgicos en 4 pacientes (3,4 %) que recibieron ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF.

En caso de diarrea de grado 2-4, interrumpa ONIVYDE pegilado liposomal e inicie un tratamiento para la diarrea. Tras la remisión a diarrea de grado 1, retome ONIVYDE pegilado liposomal en una dosis menor (ver sección **posología y forma de administración**).

Reacción relacionada con la perfusión

Se notificaron reacciones agudas relacionadas con la perfusión en 8 de 117 pacientes (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, en 3 de 147 (2,0 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal en monoterapia y en 8 de 134 pacientes (6,0 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF.

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En general, no se notificaron diferencias clínicas importantes en la seguridad o la eficacia entre los pacientes \geq 65 años y los pacientes $<$ 65 años, aunque se observó una mayor frecuencia de interrupción (14,8 % frente al 7,9 %) en el primer grupo tratado con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF en el estudio NAPOLI-1 y, en algunos casos, las reacciones adversas no desaparecieron. Las reacciones adversas de grado 3 o superior y las reacciones

adversas graves emergentes tras el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes < 65 años (84,1 % y 50,8 %) que en los pacientes ≥ 65 años (68,5 % y 44,4 %). Por el contrario, los pacientes > 75 años (n = 12) sufrieron reacciones adversas graves, retrasos de la administración de la siguiente dosis, reducciones de la dosis e interrupciones con mayor frecuencia que los pacientes ≤ 75 años (n = 105) cuando recibieron tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF en el estudio sobre el adenocarcinoma de páncreas.

Población asiática

En comparación con los caucásicos, se observó que los pacientes asiáticos presentaban una menor incidencia de diarrea (14 [19,2 %] de 73 caucásicos sufrieron diarrea de grado ≥ 3, y 1 de 33 [3,3 %] asiáticos sufrió diarrea de grado ≥ 3), pero una mayor incidencia y gravedad de neutropenia. En los pacientes que recibieron ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, la incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 [55 %]) que en los pacientes caucásicos (13 de 73 [18 %]). La fiebre por neutropenia/sepsis neutropénica se notificó en el 6 % de los pacientes asiáticos en comparación con el 1 % de los pacientes caucásicos. Estos datos concuerdan con los del análisis farmacocinético de la población, que mostró una menor exposición al irinotecán y una mayor exposición a su metabolito activo, el SN-38, en los asiáticos que en relación con los pacientes de raza blanca.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con irinotecán no liposomal administrado de forma semanal, los pacientes con concentraciones séricas basales de bilirrubina total ligeramente elevadas (entre 1,0 y 2,0 mg/dl) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de sufrir neutropenia de grado 3 o grado 4 en el primer ciclo que aquellos con concentraciones de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl.

Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, los pacientes que se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple presentaron un mayor riesgo de sufrir infecciones graves tras el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF (9 de 29 [30 %]) en comparación con los 11 de 88 (12,5 %) pacientes que no se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple.

Pacientes con alelo UGT1A1

Las personas homocigotas (7/7) para el alelo UGT1A1*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, la frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 en dichos pacientes (2 de 7 [28,6 %]) fue similar a la de los pacientes no homocigotos para el alelo UGT1A1*28 que recibieron una dosis inicial de 70 mg/m² de ONIVYDE pegilado liposomal (30 de 110 [27,3 %]) (ver sección **Propiedades Farmacodinámicas**).

Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²)

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegilado liposomal +5-FU/AF, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron una reacción adversa de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

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 sistema nacional de notificación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos, ONIVYDE pegilado liposomal se administró en dosis de hasta 210 mg/m² a pacientes con diversos tipos de cáncer. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las notificadas con la dosis y la pauta posológica recomendadas.

Se han notificado casos de sobredosis con irinotecán no liposomal en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica de irinotecán recomendada, que pueden provocar la muerte. Las reacciones adversas notificadas más significativas fueron neutropenia grave y diarrea grave.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de ONIVYDE pegilado liposomal. Se debe iniciar el máximo tratamiento de apoyo posible para prevenir la deshidratación causada por la diarrea y tratar las posibles complicaciones infecciosas.

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente.

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (01) 962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (01) 654- 6648/658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

INCOMPATIBILIDADES

ONIVYDE pegilado liposomal no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la dilución

Se ha demostrado que la solución para perfusión diluida permanece química y físicamente estable a 15-25 °C durante un periodo de hasta 6 horas o en la heladera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ONIVYDE pegilado liposomal es un medicamento citotóxico y se debe proceder con precaución durante su manipulación. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE pegilado liposomal. Si la solución entra en contacto con la piel, esta debe lavarse concienzudamente de inmediato con agua y jabón. Si la solución entra en contacto con las mucosas, estas deben lavarse concienzudamente con agua. Debido a la naturaleza citotóxica del medicamento, las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE pegilado liposomal.

Preparación de la solución y administración

ONIVYDE pegilado liposomal se suministra en forma de dispersión liposomal estéril en una concentración de 4,3 mg/ml y se debe diluir antes de la administración. Diluir con una solución inyectable de glucosa al 5 % o una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una solución de la dosis correspondiente de ONIVYDE pegilado liposomal diluida hasta obtener un volumen final de 500 ml. Mezclar la solución diluida invirtiéndola suavemente. La solución diluida es entre transparente, ligeramente blanca y ligeramente opalescente, y no contiene partículas visibles.

ONIVYDE pegilado liposomal se debe administrar antes de AF seguido de 5-FU. ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como solución sin diluir.

Se deben utilizar técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE pegilado liposomal es solo para un único uso.

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación y se debe vigilar el lugar de la perfusión por si aparecen signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda lavar la zona con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y/o agua esterilizada y aplicar hielo.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección ***Precauciones especiales de conservación***.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

Elaborado por: Ipsen Bioscience, Inc. 1 Kendall Square Suite B7401 Cambridge, MA 02139-1670, Estados Unidos.

Empaque Primario: Ajinomoto Althea Inc. 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

Empaque Secundario: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen, Alemania.

Representante e Importador: Servier Argentina S.A., Av. Castaños 3222 – C1406IHS Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francia.

Este producto está sujeto a plan de gestión de riesgo (PGR)




anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Empaque Primario

ONIVYDE
Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml
Concentrado para Solución para Perfusión


Vía intravenosa tras la dilución.

Lote:

Vence:


anmat
DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat
SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Empaque Secundario

ONIVYDE
Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml
Concentrado para Solución para Perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Vía intravenosa tras la dilución.
Para un único uso.

Cada caja contiene 1 vial de 10 mL

Composición: Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada).
Excipientes: DSPC, Colesterol, MPEG-2000-DSPE, Octasulfato de sacarosa, Tampón HEPES, Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables

Posología y forma de Administración

- Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
- Onivyde liposomal pegilado (irinotecán) no es equivalente a las formulaciones no liposomales. No intercambiar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Citotóxico: manipular con precaución y eliminar según los requisitos especiales. Leer el prospecto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

Elaborado por: Ipsen Bioscience, Inc. 1 Kendall Square Suite B7401 Cambridge, MA 02139-1670, Estados Unidos.

Empaque Primario: Ajinomoto Althea Inc. 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

Empaque Secundario: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen, Alemania.

Representante e Importador: Servier Argentina S.A., Av. Castaños 3222 – C1406IHS Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de Les** **VIMERS** Manuel Rodolfo
Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francia. **CUIL 20047031932**


Lote :
Vence :
DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

23 de Julio de 2020

DISPOSICIÓN N° 5370

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

CERTIFICADO N° 59256

TROQUELES

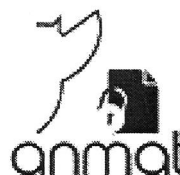
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000065-20-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IRINOTECAN 4,3 mg/ml - CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

662055



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 23 DE JULIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 5370

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

CERTIFICADO N° 59256

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LES LABORATOIRES SERVIER

Representante en el país: SERVIER ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7070

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ONIVYDE

Nombre Genérico (IFA/s): IRINOTECAN

Concentración: 4,3 mg/ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

IRINOTECAN 4,3 mg/ml

Excipiente (s)

1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3FOSFOCOLINA(DSPC) 6,81 mg/ml
COLESTEROL 2,22 mg/ml
N-(CARBONIL-METOXI-POLIETILENGLICOL-2000)-1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3-FOSFOETANOLAMINA SODICO 0,12 mg/ml
CLORURO DE SODIO 8,42 mg/ml
OCTASULFATO DE SACAROSA 0,9 mg/ml
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
ACIDO 2-[4-(2-HIDROXIETIL-1-PIPERACINIL-(1))] ETANOSULFONICO (TAMPON HEPES) 4,05 mg/ml

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

Envase Primario: VIAL VIDRIO BOROSILICATO

Contenido por envase primario: VIAL DE VIDRIO TIPO I (BOROSILICATO) CON TAPÓN DE CLOROBUTILO GRIS Y PRESCINTO DE ALUMINIO CON CÁPSULA DE CIERRE DESPRENDIBLE

Contenido por envase secundario: CADA CAJA CONTIENE 1 VIAL DE 10 ML

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2° C hasta 8° C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR.

CONSERVAR EL VIAL EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: 15° C - 25° C Hasta: 25° C

Otras condiciones de conservación: A 15 - 25 °C DURANTE UN PERIODO DE HASTA 6 HORAS O EN LA HELADERA (2 °C - 8 °C) DURANTE UN PLAZO NO SUPERIOR A

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

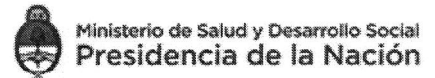
INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



24 HORAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX19

Acción terapéutica: medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5 fluorouracilo (5 FU) y ácido folínico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IPSEN BIOSCIENCE, INC.	1 KENDALL SQUARE SUITE B7401 CAMBRIDGE	MASSACHUSETTS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AJINOMOTO ALTHEA INC.	11040 ROSELLE STREET	CALIFORNIA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BAXTER ONCOLOGY GMBH	KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE	WESTFALEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000065-20-5



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia (ver *Advertencias y Precauciones*).

MOTALIDAD

Pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un cardiovascular.

El factor de riesgo (CV) tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvo una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con Tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o inhibidores de TNF en una gran seguridad continua y posterior a la comercialización estudiar (ver *Advertencias y Precauciones*).

MALIGNIDADES

Se han observado linfomas y otras malignidades en pacientes tratados con Tofacitinib. Se ha observado el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr en una tasa más alta en pacientes de trasplante renal tratados con Tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concurrentemente (ver *Advertencias y Precauciones*).

TROMBOSIS

Se han producido trombosis, incluida la embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial en pacientes tratados con Tofacitinib y otros inhibidores de la quinasa Janus utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o bloqueadores de TNF en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización tuvieron un aumento observado en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Evite Tofacitinib en pacientes en riesgo. Suspenda el tratamiento con Tofacitinib y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (ver *Advertencias y Precauciones*).

Para pacientes con colitis ulcerosa, use Tofacitinib a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr / mantener la respuesta terapéutica (ver *Psología y modo de administración*)

INDICACIONES

Artritis Reumatoide

JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

Artritis Psoriásica

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

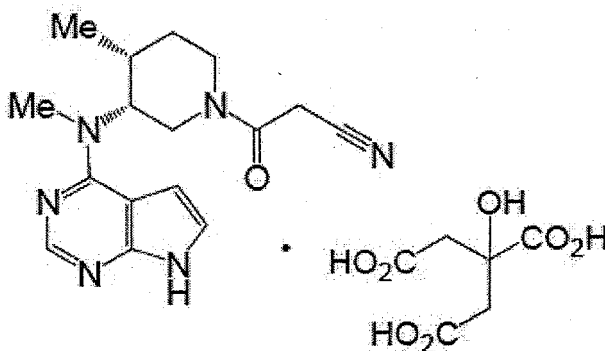
JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La sal citrato de Tofacitinib, un inhibidor de JAK. El citrato de Tofacitinib es un polvo blanco o blanquecino con el siguiente nombre químico: (3R,4R)-4- metilo-3-(metilo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-4-ilaminio)-β-oxo-1-piperidinapropanonitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de Tofacitinib en agua es de 2.9 mg/mL. El citrato de Tofacitinib posee un peso molecular de 504.5 Daltons (o 312.4 Daltons como la base libre de Tofacitinib) y una fórmula molecular de C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇. La estructura química del citrato de Tofacitinib es:

**Mecanismo de acción**

Tofacitinib es un inhibidor de cinasa de Janus (JAK). Las JAKs son enzimas intracelulares que transmiten señales producidas por la citoquina, o interacciones del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular, para influenciar los procesos celulares de la hematopoyesis y la función de las células inmunes. En cuanto a la vía de señalización, las JAKs fosforilizan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STATs, por sus siglas en inglés), los cuales modulan la actividad intracelular, incluida la expresión genética. El Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAKs, evitando la fosforilización y activación de los STATs. Las enzimas JAK transmiten la señal de citoquina por medio del emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). El Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de las combinaciones de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y JAK2/JAK2 con IC₅₀ de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente.

No obstante, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK y su efectividad terapéutica.

Efectos farmacodinámicos



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con reducciones dependientes de la dosis de células letales naturales en circulación CD16/56+, con reducciones máximas estimadas, producidas aproximadamente a las 8-10 semanas después del inicio de la terapia. Estos cambios generalmente se resuelven dentro de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en el recuento de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de dichos cambios.

Los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA después de una dosis de 6 meses en pacientes con artritis reumatoide fueron inferiores a los de placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependieron de la dosis.

Después del tratamiento con Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, se observaron reducciones rápidas de la proteína C-reactiva en suero (CRP, por sus siglas en inglés) y se mantuvieron durante toda la dosis. Los cambios en CRP observados con el tratamiento con Tofacitinib no se revirtieron completamente dentro de 2 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, lo cual indica una mayor duración de actividad farmacodinámica, en comparación con la media vida farmacocinética.

Se han observado cambios similares en células T, células B y CRP sérico en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Tofacitinib, se logran concentraciones máximas de plasma dentro de 0.5-1 hora; la media vida de eliminación es de ~3 horas y se observó un aumento proporcional a la dosis en exposición sistémica en el rango de dosis terapéutica. Se logran concentraciones de equilibrio en 24-48 horas con una acumulación insignificante, luego de la administración dos veces al día.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos de Tofacitinib después de dosis orales múltiples orales

Parámetros Farmacocinéticos (CV%)	Tofacitinib	
	5 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día
Régimen de Dosificación	5 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día
AUC ₂₄ (ng.hr/mL)	263,4 (15)	539,6 (22)
C _{max} (ng/mL)	42,7 (26)	84,7 (18)
C _{min} (ng/mL)	1,41 (40)	3,10 (54)
T _{max} (horas)	1,0 (0,5 a 14,0 ^b)	0,8 (0,5 a 14,0 ^b)

^a Los valores representan la media geométrica, excepto T_{max}, para el cual se muestra la mediana (rango). Abreviaciones: AUC₂₄ = área bajo la curva de concentración – tiempo perfil de tiempo de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración máxima en plasma; C_{min} = concentración mínima en plasma; T_{max} = tiempo de C_{max}; CV = variación de coeficiente.

^b Los valores más allá de las 12 horas fueron después de la dosis de la tarde, que se administró 12 horas después de la dosis de la mañana de Tofacitinib dos veces al día.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de Tofacitinib de un 74%. La coadministración de Tofacitinib con una comida alta en grasas no dio como resultado cambios en el AUC, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 32%. En ensayos clínicos, se administró Tofacitinib sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. El enlace a proteínas del Tofacitinib es de ~40%. Tofacitinib se enlaza predominantemente a la albúmina y no parece enlazarse a la glicoproteína $\alpha 1$ -ácido. Tofacitinib se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de eliminación para Tofacitinib son aproximadamente de un 70% de metabolismo hepático y de un 30% de excreción renal del medicamento principal. El metabolismo de Tofacitinib está mediado, principalmente, por el CYP3A4 con una contribución pequeña de CYP2C19. En un estudio radioetiquetado en humanos, más del 65% de la radiactividad circulante total estuvo causada por el Tofacitinib sin cambios, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno de los cuales causó menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica del Tofacitinib se atribuye a la molécula principal.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes

Análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que las características farmacocinéticas eran similares entre los pacientes con artritis reumatoide y artritis Psoriásica. El coeficiente de variación (%) en AUC de Tofacitinib fueron generalmente similares en diferentes pacientes con enfermedades, que van del 22% al 34% (Tabla 2).

Tabl 2: Exposición de Tofacitinib a dosis de 5 mg dos veces al día en poblaciones de pacientes

Parámetros Farmacocinéticos ^a Régimen de Dosificación (CV%)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	
	Artritis Reumatoide	Artritis Psoriásica
AUC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	504 (22,0%)	419 (34,1%)

Abreviaciones: AUC_{0-24,ss}=área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo sobre 24 horas en estado estacionario; CV= variación de coeficiente.

^a. Parámetros farmacocinéticos estimados en base al análisis farmacocinético poblacional

Poblaciones Específicas

La evaluación de covariables como parte de los análisis de poblacionales de farmacocinética en poblaciones de pacientes no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib, después de considerar las diferencias en la función renal

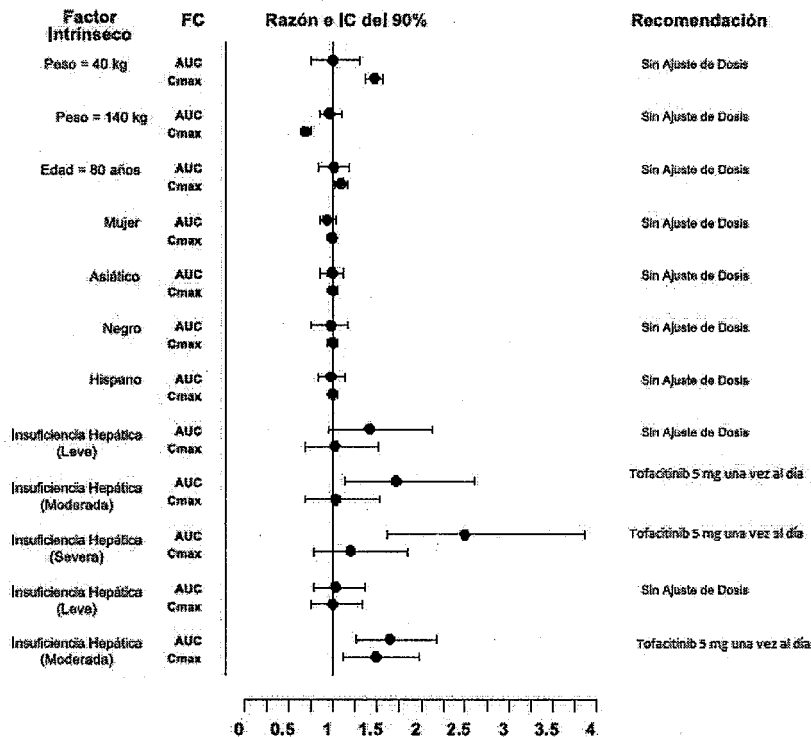
TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(es decir, el clearance de creatinina) entre pacientes, según la edad, el peso, el sexo y la raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que resultó en concentraciones máximas más altas (C_{max}) y más bajas (C_{min}) en pacientes más livianos. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

El efecto de la insuficiencia renal y hepática y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib se muestran en la **Figura 1**

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



* No son necesarias dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis. Los valores de referencia para comparaciones de peso, edad, sexo y raza son de 70 kg, 55 años, varón y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función normal renal y hepática.

En sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, siglas en inglés) mantenidos en hemodiálisis, el AUC medio fue aproximadamente un 40% más alto en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que es consistente con aproximadamente el 30% de contribución del aclaramiento renal al clearance total de Tofacitinib. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis para el ajuste de dosaje en Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica.

Estudios de interacción farmacológica

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Potencial de Tofacitinib de ejercer Influencia en la Farmacocinética de Otros Medicamentos**

Los estudios *in vitro* indican que el Tofacitinib no inhibe significativamente ni induce la actividad de los principales CYPs metabolizadores de medicamentos en los humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones 80 veces las concentraciones de equilibrio $C_{m\acute{a}x}$ de una dosis de 10 mg dos veces al día.

Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción con otros medicamentos en humanos y no mostraron cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible CYP3A4, cuando se coadministró con Tofacitinib. Estudios *in vitro* indican que el Tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las uridina 5'difosfo-glucoronosiltransferasas (UGTs) (UGT 1As1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7), las principales transferasas metabolizadoras de medicamentos en humanos, en concentraciones que exceden 250 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio de una dosis diaria de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoide, la eliminación oral de Tofacitinib no varía con el paso del tiempo, lo cual indica que Tofacitinib no normaliza la actividad de enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib dé como resultado aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de sustratos CYP en pacientes con artritis reumatoide.

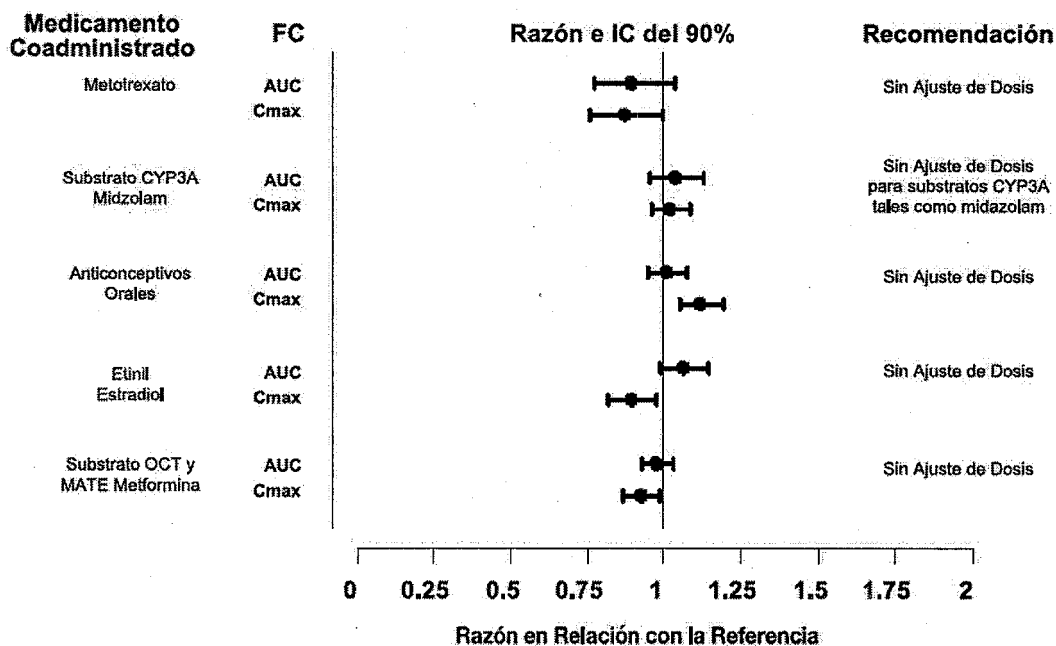
Los datos *in vitro* indican que el potencial de que Tofacitinib inhiba transportadores tales como la P-glicoproteína transportadores orgánicos aniónicos o catiónicos en concentraciones terapéuticas es bajo.

Las recomendaciones de dosificación para medicamentos coadministrados luego de la administración Tofacitinib se muestran en la Figura 2.

Figura 2: Impacto de Tofacitinib en la farmacocinética de otros medicamentos

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**



Nota: El Grupo de Referencia es la administración de medicamentos concurrentes solamente; OCT= Transportador Orgánico Catiónico; MATE= Extrusión Multimedicamentos y Compuestos Tóxicos

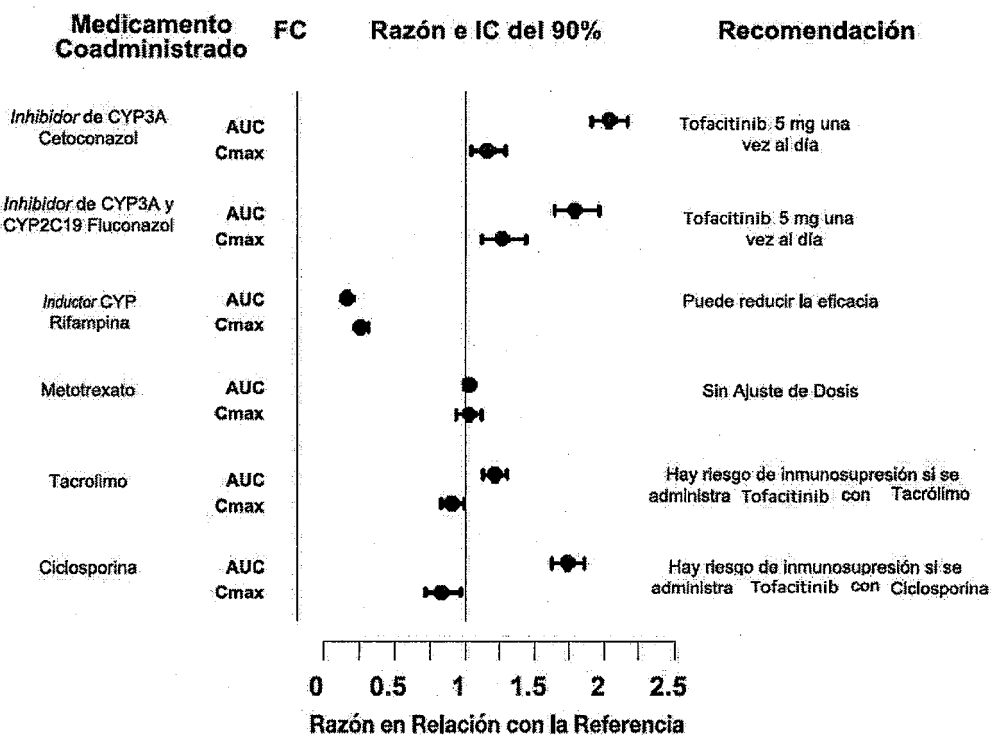
Potencial de que Otros Medicamentos Ejercen Influencia en la Farmacocinética de Tofacitinib

Puesto que el Tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, es probable la interacción con otros medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4. Los inhibidores de CYP2C19 solo o de la P-glicoproteína probablemente no alterarán sustancialmente la farmacocinética del Tofacitinib. Las recomendaciones de dosis para Tofacitinib para administración con inhibidores o inductores de CYP se muestran en la Figura 3.

Figura 3. Impacto de Otros Medicamentos en la Farmacocinética de Tofacitinib

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**



Nota: El grupo de referencia es la administración de Tofacitinib solo

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de toxicología de 39 semanas, realizado con monos, el Tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 6 veces la dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 3 veces de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) produjo linfomas. No se observaron linfomas en este estudio en niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico del Tofacitinib en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos *rasH2* y en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas. El Tofacitinib, en niveles de exposición aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 17 veces de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no resultó carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Sprague-Dawley, el Tofacitinib causó tumores de células de Leydig benignos, hibernomas (malignidad de tejido adiposo marrón), y timomas benignos en dosis superiores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición de la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 21 veces de la dosis de 10 mg dos veces al día con

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

carácter AUC). Se desconoce si existe el riesgo de que aparezcan los tumores de células de Leydig benignos en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana. Dio positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. El Tofacitinib fue negativo en el ensayo micronucleico *in vivo* en ratas y en el ensayo *in vitro* CHO-HGPRT, así como en el ensayo de síntesis de ADN no programada de hepatocitos *in vivo* en ratas.

En ratas, Tofacitinib en niveles de exposición aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día) redujo la fertilidad en las hembras debido al aumento de la pérdida posterior al implante. No se registró deterioro de la fertilidad de las ratas hembra en niveles de exposición a Tofacitinib iguales a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0,5 mg la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 1 mg/kg/día). Los niveles de exposición a Tofacitinib aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 67 veces en la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvieron efecto en la fertilidad de los varones, en la movilidad ni en la concentración de los espermatozoides.

Farmacocinética en pacientes con AR

El análisis farmacocinético de la población en pacientes con artritis reumatoide no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición a Tofacitinib, después de tener en cuenta las diferencias en la función renal (ej.: eliminación de creatinina) entre pacientes, según la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, resultando en concentraciones máximas más elevadas (C_{\max}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{\min}) en pacientes con menor peso. No obstante, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% del coeficiente de variación) en el AUC de Tofacitinib es de aproximadamente 27%.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Instrucciones Importantes para la Administración

- No se recomienda iniciar Janvax en pacientes con un recuento absoluto de linfocito inferior a 500 glóbulos/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000 glóbulos/mm³, o con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL.
- Se recomienda interrumpir la dosis para el tratamiento de la linfopenia, neutropenia y anemia (ver advertencias, precauciones y reacciones adversas)
- Evite el uso de Janvax si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la misma esté controlada (ver advertencias y precauciones).
- Janvax se administra de forma oral con o sin alimentos.
- Las tabletas de Janvax se tragan enteras e intactas. No las triture, parta ni mastique.

Recomendación de dosis en pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica

TOFACITINIB
**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La **Tabla 3** muestra la dosis diaria recomendada para adultos de Tofacitinib y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y / o CYP3A4, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (incluyendo pero no limitado a aquellos con insuficiencia graves que se someten a hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia

Tabla 3: Dosis recomendada de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide y artritis Psoriásica

	Tofacitinib
Pacientes Adultos	5 mg dos veces al día
Pacientes que reciben <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: Ketoconazol) o - Inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo: fluconazol) (ver interacción medicamentosa)	5 mg una vez al día
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal grave o moderada - Insuficiencia hepática moderada (Ver uso específico en poblaciones)	5 mg una vez al día
	Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis en los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis
Pacientes con linfocitos inferiores a 500 glóbulos/mm ³ , confirmado por pruebas repetidas	Descontinuar dosis
Pacientes con recuentos absoluto de neutrófilos (ANC) de 500 a 1000 glóbulos/mm ³	Interrumpir dosis Cuando el ANC sea superior a 1000, vuelva a continuar Tofacitinib 5 mg dos veces al día
Pacientes con ANC inferior a 500 glóbulos/mm ³	Descontinuar dosis
Pacientes con hemoglobina inferior a 8 g / dL o una disminución de más de 2 g / dL	Interrumpir la dosis hasta que se hayan normalizado los valores de hemoglobina

¹ Tofacitinib puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otro fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos en la artritis reumatoide.

² Tofacitinib se usa en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades no biológicas en la artritis psoriásica. La eficacia de Tofacitinib como monoterapia no ha sido estudiado en artritis psoriásica.

* No se recomienda el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes con hipersensibilidad a Tofacitinib o algún otro componente del producto
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo y lactancia

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

- Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva
- Insuficiencia cardíaca
- Tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar
- Trastorno hereditario de coagulación
- Neoplasia maligna
- Pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Infecciones Graves**

Se han informado infecciones graves y a veces letales, debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas, en pacientes que reciben Tofacitinib. Las infecciones graves más comunes reportadas con Tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infecciones de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se reportaron la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus e infección con el virus BK y listeriosis con Tofacitinib. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada y con frecuencia estaban tomando concurrentemente inmunomoduladores como el metotrexato o los corticosteroides.

Pueden producirse también otras infecciones graves que no se reportaron en los estudios clínicos (por ejemplo: histoplasmosis y coccidioidomicosis).

Evite el uso Tofacitinib en pacientes con una infección activa grave, incluidas las infecciones localizadas. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Tofacitinib en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con un historial de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas; o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos para infecciones.

Debe monitorearse a los pacientes para ver si se producen indicios y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Tofacitinib. Debe interrumpirse Tofacitinib si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Un

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con Tofacitinib debe someterse rápidamente a pruebas completas de diagnóstico para un paciente con inmunidad comprometida; debe iniciarse la terapia antimicrobiana adecuada y el paciente debe ser monitoreado detalladamente.

Se recomienda cautela en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar crónica, o en los que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden estar más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser más alto con el aumento en el grado de linfopenia y se debe prestar consideración a los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección del paciente individual. Los criterios de discontinuación y monitorización para linfopenia se discuten en Modificaciones de la Dosificación debido a Infecciones Graves y Citopenias (ver Posología y administración)

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a evaluaciones y pruebas para infecciones latentes o activas antes de y según las guías aplicables durante la administración de Tofacitinib.

También debe considerarse la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de Tofacitinib en pacientes con un historial de tuberculosis latente o activa, en los cuales no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente, pero que tienen factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de tuberculosis para asistir en la decisión de si iniciar la terapia anti-tuberculosis es lo apropiado para ese paciente específico.

Debe monitorearse a los pacientes para el desarrollo de indicios y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia.

Debe tratarse a los pacientes con tuberculosis latente con terapia antimicrobiana estándar antes de administrar Tofacitinib.

Reactivación Viral

Se observó la reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus herpes (ej.: herpes zóster), en estudios clínicos con Tofacitinib. Se desconoce el impacto de Tofacitinib en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se deben llevar a cabo pruebas para la detección de hepatitis viral según las pautas clínicas antes de iniciar la terapia de Tofacitinib. El riesgo de herpes zóster aumenta en pacientes tratados con Tofacitinib y parece ser más alto en pacientes tratados con Tofacitinib en Japón y Corea.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con Tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un gran estudio de seguridad posterior a la comercialización.

No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide o la artritis psoriásica (ver Posología y Modo de administración).

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Malignidad y Trastornos Linfoproliferativos**

Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de iniciar la terapia en pacientes con una malignidad conocida diferente al cáncer de piel no-melanoma (NMSC) y tratado con éxito o cuando se considere continuar Tofacitinib en pacientes que desarrollan una malignidad. Se observaron malignidades en estudios clínicos de Tofacitinib (*ver Reacciones adversas*).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoide, se diagnosticaron 11 casos de cáncer sólido y uno de linfoma en 3328 pacientes que recibieron Tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 cánceres sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes en el grupo de placebo, con o sin DMARD, durante los 12 primeros meses de exposición. También se han observado linfomas y cánceres sólidos en los estudios de extensión a largo plazo, en pacientes con artritis reumatoide tratados con Tofacitinib.

En 2 estudios clínicos controlados, de fase 3, en pacientes con artritis psoriásica activa, ocurrieron 3 malignidades (excluido NMSC) en 474 pacientes que recibieron Tofacitinib más un DMARD no biológico (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 malignidades en 236 pacientes en el grupo placebo más un DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 malignidades en 106 pacientes en el grupo de adalimumab más un DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También, se han observado malignidades en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con Tofacitinib.

En ensayos de la Fase 2B, ensayos controlados con rangos de dosis en pacientes con trasplante renal *de-novo*, todos ellos receptores de terapia de inducción con basiliximab, corticoesteroides de dosis elevada y productos de ácido micofenólico, se observó el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado con el virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con Tofacitinib (2.3%), en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otras malignidades en estudios clínicos y en el escenario poscomercialización, incluido, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón, cáncer de seno, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático

Cáncer de Piel No-Melanoma

Se han informado cánceres de piel no-melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Tofacitinib. Se recomienda examinar la piel periódicamente en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de la piel.

Trombosis

Trombosis, incluida embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial, han ocurrido en pacientes en tratamiento con Tofacitinib y con otros inhibidores de Janus quinase (JAK) utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores de TNF en un gran estudio posterior a la comercialización se ha observado un incremento en la incidencia de estos eventos. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos causaron la muerte (*ver Mortalidad*).



TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día no es recomendada para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis Psoriásica.

Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con síntomas de trombosis y discontinuar el tratamiento con Tofacitonib en estos pacientes.

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con Tofacitinib, en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce la función de la inhibición de JAK en estos eventos. En estudios clínicos, muchos pacientes con artritis reumatoide recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Debe utilizarse Tofacitinib con precaución en pacientes que pueden correr un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (ej.: pacientes con un historial de diverticulitis). Los pacientes que presenten nuevos síntomas abdominales deben ser evaluados con rapidez para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver *Reacciones Adversas*).

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad a fármacos en pacientes que reciben Tofacitinib. Algunos eventos fueron serios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda inmediatamente el tratamiento con Tofacitinib mientras evalúa la posible causa o causas de la reacción. (ver *Reacciones adversas*)

Anomalías de Laboratorio

Anomalías de los Linfocitos

El tratamiento con Tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial luego de un mes de exposición, seguido de una reducción gradual de los recuentos absolutos medios de linfocitos por debajo del valor inicial de aproximadamente un 10% durante 12 meses de terapia. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 glóbulos/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves.

Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (ej.: inferior a 500 glóbulos/mm³). No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que desarrollen un recuento absoluto y confirmado de linfocitos inferior a 500 glóbulos/mm³.

Monitoree los recuentos de linfocitos en el valor inicial y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de linfocitos (ver *Posología y forma de Administración*).

Neutropenia

El tratamiento con Tofacitinib estuvo asociado con una mayor incidencia de neutropenia (inferior a 2000 glóbulos/mm³) en comparación con el placebo.

Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (ej.: ANC inferior a 1000 glóbulos/mm³). Para pacientes que desarrollen un recuento persistente de ANC de 500-1000 glóbulos/mm³, interrumpa la dosis de Tofacitinib hasta

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

que el ANC sea superior o igual a 1000 glóbulos/mm³. En pacientes que desarrollen un ANC inferior a 500 glóbulos/mm³, no se recomienda el tratamiento con Tofacitinib.

Monitoree los recuentos de neutrófilos en el valor inicial y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de ANC (*ver Posología y forma de Administración*).

Anemia

Evite iniciar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes con un nivel bajo de hemoglobina (ej.: inferior a 9 g/dL). Debe interrumpirse el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL o en aquellos cuyo nivel de hemoglobina baje más de 2 g/dL durante el tratamiento.

Monitoree la hemoglobina en el valor inicial y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de la hemoglobina (*ver Posología y forma de Administración*).

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se ha asociado el tratamiento con Tofacitinib con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas anomalías se produjeron en estudios con terapia de trasfondo con DMARD (principalmente metotrexato).

Se recomiendan el monitoreo de rutina de pruebas hepáticas y la investigación pronta de las causas de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática causada por medicamentos. Si se sospecha lesión hepática causada por medicamentos, debe interrumpirse la administración de Tofacitinib hasta que se haya excluido este diagnóstico.

Elevaciones de Lípidos

Se ha asociado el tratamiento con Tofacitinib con aumentos en los parámetros de lípidos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se observaron, por lo general, los efectos máximos dentro de 6 semanas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lípidos aproximadamente 4-8 semanas después de haber iniciado la terapia con Tofacitinib.

Maneje a los pacientes según las pautas clínicas (ejemplo: Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)) para el manejo de la hiperlipidemia.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Tofacitinib después de la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a fármacos (se han observado eventos como angioedema y urticaria).



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La tabla incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administra concomitantemente con Tofacitinib e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.

Interacciones clínicas relevantes que afectan a Tofacitinib cuando se administra conjuntamente con otras drogas

Inhibidores fuertes de CP3A4 (por ejemplo: Ketoconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a Tofacitinib
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib (ver Posología y Modo de Administración)
Inhibidores moderados de CYP3A4 administrados conjuntamente con inhibidores potentes de CYP2C19 (por ejemplo: Fluconazol)	
Impacto clínico	Aumento de la exposición a Tofacitinib
Intervención	Se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib (ver Posología y Modo de Administración)
Inductores CYP3A4 fuertes (por ejemplo: Rifampicina)	
Impacto clínico	Disminución de la exposición a Tofacitinib y puede resultar en pérdida o reducción de la respuesta clínica
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con Tofacitinib
Medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
Impacto clínico	Riesgo de inmunosupresión adicional; no se ha estudiado la administración concomitante de DMARDs biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica
Intervención	No se recomienda la administración conjunta con Tofacitinib (ver Indicaciones)

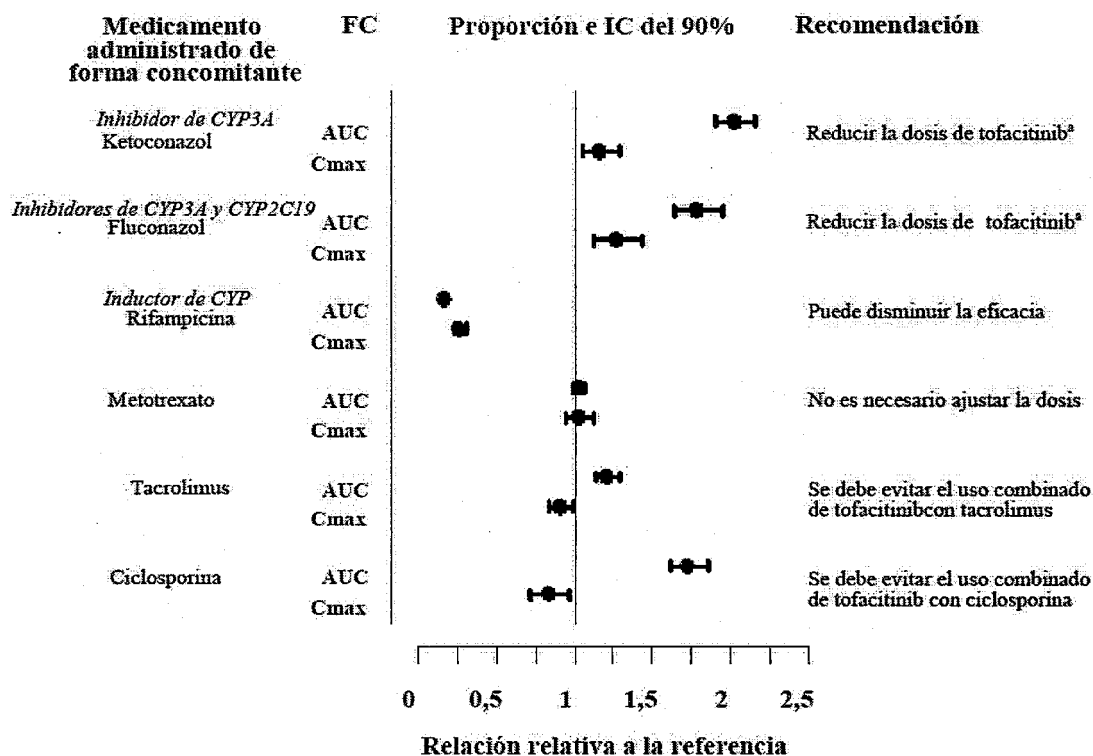
Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la FC de Tofacitinib



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



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

^a La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día. La dosis de Tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día (ver *Posología y Forma de administración*).

Influencia potencial de Tofacitinib sobre la FC de otros medicamentos

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

En los pacientes con AR, la administración concomitante de Tofacitinib con 15-25 mg de MTX una vez por semana disminuyó el AUC y la C_{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.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de Tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide en el embarazo.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando las ratas y conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el período de organogénesis en exposiciones múltiples de 73 veces y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y posnatal en ratas, el Tofacitinib redujo el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de los cachorros en múltiplos de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se desconoce el riesgo estimado de trasfondo de defectos congénitos principales y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. Los riesgos de trasfondo en la población general de EE.UU. de defectos congénitos principales y abortos espontáneos son de un 2-4% y de un 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos, respectivamente.

Consideración clínica

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

Los datos de estudios publicados sugieren que hubo un incremento de la actividad de la enfermedad asociado con el riesgo de desarrollar resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, en el cual ratas preñadas recibieron Tofacitinib durante la organogénesis, el Tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y del tejido blanco de anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente; y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia del arco cervical; fémur, fibula, húmero, radio, escápula, tibia y ulna doblados; esternosis; ausencia de costillas; deformación del fémur; costilla ramificada; costilla fusionada; estérnebras fusionadas y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento en la pérdida posimplante, que consistió en resorción temprana y tardía y resultó en una reducción en el número de fetos viables. Se redujo el peso medio fetal corporal. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

TOFACITINIB**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En un estudio de desarrollo embrionario en conejos en el cual conejas preñadas recibieron Tofacitinib durante el periodo de organogénesis, Tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejas) en ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocela, defectos del tabique ventricular membranoso y malformaciones craneales/esqueletales (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y la cola. Además, hubo un incremento en las pérdidas posimplantación relacionadas con resorción tardía. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo peri y posnatal en ratas preñadas que recibieron Tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, hubo reducciones en el tamaño de la camada, sobrevivencia posnatal y peso corporal de las crías en niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efecto en las evaluaciones conductuales y de aprendizaje, maduración sexual ni en la habilidad de las ratas de generación F1 para emparejarse y producir fetos de generación F2 viables en ratas en niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si Tofacitinib se excreta en la leche materna. Además, no hay datos para evaluar los efectos del medicamento en el niño lactante. Sin embargo, Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones más altas que en el suero materno. Tofacitinib No se conoce si el Tofacitinib se excreta en la leche humana. Sin embargo, el Tofacitinib se excreta en la leche de ratas en concentraciones más altas que en el suero materno. Las mujeres no deben lactar mientras reciben tratamiento con Tofacitinib. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar Tofacitinib.

Datos

Después de la administración del Tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones del Tofacitinib en la leche con el tiempo equipararon las del suero, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en relación al suero materno en todos los momentos medidos.



TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Potencial Reproductivo en Hembras y Machos

Anticoncepción

Hembras

En un estudio de reproducción en animales, el Tofacitinib con AUC múltiplos de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día demostró hallazgos embrio-fetales adversos (ver uso en poblaciones específicas). Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cómo estos hallazgos en animales se relacionan con hembras con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considere la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.

Infertilidad

Hembras

Basado en hallazgos en ratas, el tratamiento con Tofacitinib puede causar una reducción en la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo. No se sabe si este efecto es reversible.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tofacitinib en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Según estudios de bibliografía de referencia de los 3315 pacientes inscritos en distintos estudios de artritis reumatoide, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 71 pacientes de 75 años de edad o más. La frecuencia de infecciones graves en los sujetos tratados con Tofacitinib de 65 años de edad o mayores fue superior a la ocurrida en los menores de 65 años.

Puesto que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, debe procederse con cuidado cuando se trate a personas de edad avanzada (ver Advertencias y Precauciones).

Uso en Diabéticos

Como hay una incidencia más alta de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar pacientes con diabetes.

Insuficiencia Renal

Insuficiencia moderado y grave

Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia renal moderada o grave tenían mayores concentraciones de Tofacitinib en sangre que los pacientes tratados con Tofacitinib con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de la dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (incluidos, entre otros, aquellos con insuficiencia grave que se someten a hemodiálisis) (ver Posología y Modo de Administración).

Insuficiencia leve



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia grave

Tofacitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, el uso de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave no es recomendado.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con Tofacitinib con insuficiencia hepática moderada tenían una concentración sanguínea de Tofacitinib mayor que los pacientes tratados con Tofacitinib con función hepática normal. Las concentraciones sanguíneas más altas pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Posología y Modo de Administración).

Insuficiencia leve

No se requiere ajuste de dosis de Tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Serología de Hepatitis B o C

La seguridad y eficacia de Tofacitinib no se han estudiado en pacientes con virus de hepatitis B positivo o serología de virus de hepatitis C

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Infecciones graves (ver Advertencias y precauciones)
- Mortalidad (ver Advertencias y precauciones)
- Malignidad y trastornos linfoproliferativos (ver Advertencias y precauciones)
- Trombosis (ver Advertencias y precauciones)
- Perforaciones gastrointestinales (ver Advertencias y precauciones)
- Hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones)
- Anormalidades de laboratorio (ver Advertencias y precauciones)



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Artritis Reumatoide

Los estudios clínicos descritos en las siguientes secciones fueron llevados a cabo usando Tofacitinib. A pesar de que otras dosis de Tofacitinib han sido estudiadas, la dosis recomendada de Tofacitinib es 5 mg dos veces al día.

La dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día no es recomendada en régimen para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Los siguientes datos incluyen dos Fase 2 y cinco de Fase 3 ensayos multicéntricos, doble ciegos, controlados. En dichos ensayos, los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para monoterapia con dosis de Tofacitinib a 5 mg dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes), Tofacitinib a 5 mg dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluido metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron disposiciones para pacientes que tomaban placebo, para que recibieran tratamiento con Tofacitinib en el Mes 3 o en el Mes 6, ya sea por respuesta del paciente (según la actividad de la enfermedad no controlada) o por diseño, para que no se puedan atribuir siempre los eventos adversos inequívocamente a un tratamiento dado. Por lo tanto, algunos de los siguientes análisis incluyen a pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por la respuesta del paciente, de placebo a Tofacitinib, tanto en el grupo de placebo como en el de Tofacitinib, de un intervalo dado. Las comparaciones entre el placebo y Tofacitinib se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre Tofacitinib 5 mg dos veces al día, y Tofacitinib 10 mg dos veces al día se basaron en los 12 primeros meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un ensayo doble ciego y controlado (incluidos los estudios anteriores de la fase de desarrollo) y luego participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de Tofacitinib según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo en relación con la dosis.

Las reacciones adversas graves más comunes fueron las infecciones graves [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

La proporción de pacientes con el tratamiento interrumpido debido a reacciones adversas durante la exposición de 0 a 3 meses en los ensayos controlados con placebo y doble ciegos fue del 4% para los pacientes que tomaban Tofacitinib y del 3% para los tratados con placebo.

Infecciones Generales

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia general de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo de placebo.

Las infecciones reportadas más comúnmente con Tofacitinib fueron las de las vías respiratorias, nasofaringitis y las infecciones urinarias (en un 4%, 3%, y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones Graves

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 1 paciente (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibió placebo



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

y en 11 pacientes (1.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1.1 (-0.4, 2.5) eventos por 100 años-paciente para el grupo combinado de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos el placebo.

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 34 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 33 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0.1 (-1.3, 1.2) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos 5 mg dos veces al día.

Las infecciones graves más comunes incluyeron la neumonía, celulitis, herpes zóster y las infecciones urinarias (*ver Advertencias y Precauciones*).

Tuberculosis

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportó tuberculosis en pacientes que recibieron placebo, 5 mg dos veces al día de Tofacitinib o 10 mg dos veces al día de Tofacitinib.

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 6 pacientes (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%), fue de 0.5 (0.1, 0.9) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

También se reportaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de exposición a Tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Infecciones Oportunistas (excluida la tuberculosis)

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportaron infecciones oportunistas en pacientes que recibieron placebo, Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0.5, 0.5) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

La exposición media a Tofacitinib antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Malignidad

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0.3 (-0.1, 0.7) eventos por 100 años-paciente para el grupo combinado de Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día, menos placebo.

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 5 pacientes (0.4 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en 7 pacientes (0.6 eventos por 100 años-paciente) que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de Tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0.2 (-0.4, 0.7) eventos por 100 años-paciente para Tofacitinib 10 mg dos veces al día menos Tofacitinib 5 mg dos veces al día. Una de estas malignidades fue un caso de linfoma ocurrido durante el periodo de 0 a 12 meses en un paciente tratado con Tofacitinib 10 mg dos veces al día.

Los tipos más comunes de malignidad, incluidas las observadas durante la extensión a largo plazo, fueron el cáncer de pulmón y de mama, seguidos del cáncer gástrico, colorrectal, de célula renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno (*ver Advertencias y Precauciones*).

Anomalías de Laboratorio

Linfopenia

En los ensayos clínicos controlados, se produjeron reducciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 glóbulos/mm³ en un 0.04% de los pacientes para los grupos de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.

Los recuentos de linfocitos confirmados inferiores a 500 glóbulos/mm³ estuvieron asociados con una incidencia mayor de infecciones tratadas y graves (*ver Advertencias y Precauciones*).

Neutropenia

En los ensayos clínicos controlados, se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 1000 glóbulos/mm³ en un 0.07% de los pacientes en los grupos de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.

No se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 500 glóbulos/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de reducciones confirmadas de ANC permanecieron consistentes con lo que se había visto en los ensayos clínicos controlados (ver Advertencias y Precauciones).

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron aumentos en enzimas hepáticas superiores al triple del límite superior de lo normal (3x ULN) en pacientes tratados con Tofacitinib. En pacientes con elevación de enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de DMARD concurrente, la interrupción de Tofacitinib, o la reducción de la dosis de Tofacitinib, dio como resultado la reducción o normalización de enzimas hepáticas.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En los ensayos controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en las elevaciones de ALT o AST entre los grupos de placebo y Tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los ensayos de trasfondo controlados con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en un 1.0%, 1.3% y 1.2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos ensayos, se observaron elevaciones de AST superiores a 3x ULN en un 0.6%, 0.5% y 0.4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se reportó un caso de lesión hepática causada por medicamentos en un paciente tratado con Tofacitinib

10 mg dos veces al día, por aproximadamente 2.5 meses. El paciente desarrolló elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de bilirrubina superiores a 2x ULN, que requirieron hospitalización y una biopsia hepática.

Elevaciones de Lípidos

En los ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables después. Los cambios en los parámetros lípidos durante los 3 primeros meses de exposición en los ensayos clínicos controlados se resumen a continuación:

- La media de colesterol LDL aumentó en un 15% en el ramo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 19% en el ramo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
- La media de colesterol HDL aumentó en un 10% en el ramo de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y en un 12% en el ramo de Tofacitinib 10 mg dos veces al día.
- Las razones medias de LDL/HDL permanecieron fundamentalmente sin cambios en pacientes tratados con Tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en colesterol LDL y ApoB se redujeron a los niveles anteriores al tratamiento en respuesta a la terapia de estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de lípidos permanecieron consistentes con lo que fue observado en los ensayos clínicos controlados.

Elevaciones de Creatinina en Suero

En los ensayos clínicos controlados, se observaron elevaciones de creatinina en suero relacionadas con la dosis, con el tratamiento con Tofacitinib. El aumento medio de la creatinina en suero fue de <0.1 mg/dL en el análisis de seguridad de los 12 meses agrupados; sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta un 2% de los pacientes tuvieron que interrumpir su tratamiento con Tofacitinib debido al criterio de suspensión especificado por el protocolo de un aumento de creatinina en más del 50% del valor inicial. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones observadas de creatinina en suero.

Otras Reacciones Adversas

Las reacciones adversas producidas en un 2% o más de los pacientes con Tofacitinib 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día y al menos 1% superiores a las observadas en pacientes en placebo con o sin DMARD están resumidas en la Tabla 4.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 4: Reacciones Adversas comunes* en estudios clínicos de Tofacitinib para el tratamiento de Artritis Reumatoide con o sin DMARDs concomitante (0 – 3 meses)

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día**	Placebo
Término preferido	N= 1336 (%)	N= 1349 (%)	N= 809 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	4	4	3
Nasofaringitis	4	3	3
Diarrea	4	3	2
Dolor de Cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja pacientes aleatorizados y tratados de los siete ensayos clínicos.

* informado en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Tofacitinib y $\geq 1\%$ mayor que la informada para placebo.

** la dosis recomendada de Tofacitinib para el tratamiento de la artritis reumatoide es de 5 mg dos veces al día

Otras reacciones adversas producidas en estudios de extensión controlados y de rotulación abierta incluyeron:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Anemia

Infecciones e infestaciones: Diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, tos, congestión nasal, enfermedad pulmonar intersticial (algunas mortales)

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náusea

Trastornos hepato biliares: Esteatosis hepática

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Sarpullido, eritema, prurito

Trastornos del sistema musculoesquelético, tejido conectivo y óseo: Dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, hinchazón de las articulaciones

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos): Cánceres de la piel no-melanomas

Trastornos generales y condiciones de administración de la zona: Pirexia, fatiga, edema periférico

Experiencia Clínica en Pacientes que no habían recibido Tratamiento Previo con Metotrexato

Según estudios de bibliografía de referencia el Estudio VI fue un ensayo clínico controlado activo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Artritis Psoriásica



TOFACITINIB

TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se estudiaron dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día de Tofacitinib en 2 estudios clínicos, doble ciegos, de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica (PsA, por sus siglas en inglés). Aunque se han estudiado otras dosis de Tofacitinib, la dosis recomendada de Tofacitinib es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la PsA (ver Posología y modo de administración).

Según estudios de bibliografía de referencia el estudio I tuvo una duración de 12 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológicos y que nunca habían recibido tratamiento con un inhibidor de TNF (TNFi). El estudio incluyó un periodo de 3 meses controlado con placebo y también incluyó 40 mg de adalimumab subcutáneo una vez cada 2 semanas por 12 meses.

El estudio II tuvo una duración de 6 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. Este estudio clínico incluyó un periodo de 3 meses controlado con placebo.

En estos estudios clínicos de fase 3 combinados, 238 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 5 mg de Tofacitinib dos veces al día y 236 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 10 mg de Tofacitinib dos veces al día. A los pacientes en los estudios clínicos se les requirió recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (la mayor parte (79%) recibió metotrexato). La población del estudio que fue asignada al azar y tratada con Tofacitinib (474 pacientes) incluyó 45 (9.5%) pacientes de 65 años o mayores y 66 (13.9%) pacientes con diabetes desde el inicio.

El perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Tofacitinib fue consecuente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas. En un estudio en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de Tofacitinib disminuyeron rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculada como el clearance del dializador / flujo sanguíneo que ingresa al dializador, fue alta (media (DE) = 0,73 (0,15)). Sin embargo, debido al clearance no renal significativo de Tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce por hemodiálisis fue baja y, por lo tanto, limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de sobredosis con Tofacitinib.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

TOFACITINIB

**TOFACITINIB 5 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Presentación

Frasco polietileno de alta densidad (PEAD) blanco con tapa de polietileno con silica gel conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

Conservar a temperatura menor a 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Junio 2020


anmat


CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494


anmat

GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
JANVAX
TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**JANVAX
TOFACITINIB 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Tofacitinib (como citrato)* 5 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio. Cubierta: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco

*Equivalentes a 8,075 mg de citrato de tofacitinib.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.


anmat
 GOSIS Silvina Ana
 CUIL 27179981322


anmat
 CASAIS Fernando Ariel
 CUIL 20270857494


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

23 de Julio de 2020

DISPOSICIÓN N° 5463

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

CERTIFICADO N° 59257

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000142-19-3

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

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

662068



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Buenos Aires, 23 DE JULIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 5463

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59257

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: JANVAX

Nombre Genérico (IFA/s): TOFACITINIB

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



porcentual

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

TOFACITINIB 5 mg COMO TOFACITINIB CITRATO 8,075 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 137,944 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 45,981 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,212 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,888 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

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

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

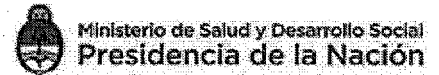
INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA29

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis Reumatoide JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos. Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina. Artritis Psoriásica JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de JANVAX en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº3698, BECCAR, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº3698, BECCAR, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------------------	--------	---	-----------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E.DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº3698, BECCAR, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000142-19-3



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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