



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

**Disposición**

**Número:** DI-2020-5483-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 23 de Julio de 2020

**Referencia:** 1-0047-2001-000212-19-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000212-19-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. 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 transcritos 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 ARINOVA y nombre/s genérico/s ARIPIPAZOL, 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 CELNOVA ARGENTINA S.A.

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\_VERSION06.PDF / 0 - 18/03/2020 10:30:20, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION14.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION15.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION16.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION17.PDF / 0 - 18/03/2020 10:30:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION13.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION14.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION15.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION16.PDF / 0 - 28/01/2020 15:38:45.

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°: 1-0047-2001-000212-19-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.07.23 15:19:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.07.23 15:19:58 -03:00

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**ARINOVA**

**ARIPIPAZOL**

**SOLUCION ORAL – 1 MG**

**COMPRIMIDOS – 5 MG – 10 MG – 15 MG**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ESPAÑOLA**

***Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.***

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

### **Qué es lo que contiene este prospecto:**

1. Qué es ARINOVA y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar ARINOVA
3. Cómo tomar ARINOVA
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar ARINOVA
6. Contenido del paquete y otra información

### **1. Que es ARINOVA y para que se usa**

**ARINOVA contiene el principio activo aripiprazol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos.**

- Aripiprazol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) en adultos y adolescentes de 15 años o más.
- Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I (DSM IV) y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.

- Aripiprazol está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I (DSM IV) en adolescentes de 13 años o más.

## **2. Qué necesita saber antes de tomar ARINOVA**

### **No tome ARINOVA**

si es alérgico a aripiprazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si usted padece:

- Niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento de apetito y sensación de debilidad) o historia familiar de diabetes.
- Convulsiones.
- Movimientos musculares irregulares e involuntarios, especialmente en la cara.
- Enfermedades cardiovasculares, historia familiar de enfermedad cardiovascular, ictus o "mini" ictus, presión sanguínea anormal.
- Coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que los antipsicóticos han sido asociados con la formación de coágulos sanguíneos.
- Antecedentes de adicción al juego.

Si nota que está ganando peso, desarrolla movimientos inusuales, experimenta somnolencia que interfiere con sus actividades diarias normales, tiene alguna dificultad al tragar o presenta síntomas alérgicos, por favor informe a su médico.

Awise a su médico si tuvo o tiene antecedentes de accidente cerebrovascular.

Hable inmediatamente con su médico si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo. Se han notificado casos de pacientes que experimentan pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento con aripiprazol.

Hable inmediatamente con su médico si nota entumecimiento o rigidez de los músculos con fiebre alta, sudores, alteración del estado mental, o latido del corazón muy rápido o irregular.

### **Niños y adolescentes**

No utilice este medicamento en niños y adolescentes menores de 13 años. Se desconoce si es seguro y efectivo en estos pacientes.

### **Toma de ARINOVA con otros medicamentos**

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

Medicamentos que bajan la presión sanguínea: aripiprazol puede aumentar el efecto de medicamentos utilizados para bajar la presión sanguínea. Asegúrese de comunicar a su médico si utiliza alguna medicina para controlar la presión sanguínea.

Si está utilizando este medicamento con algún otro medicamento puede necesitar cambiar su dosis de aripiprazol. Es especialmente importante mencionar a su médico lo siguiente:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco.
- Antidepresivos o remedios a base de plantas medicinales utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.
- Antifúngicos.
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH.
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia.

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: triptanos, tramadol, triptófano, ISRS (como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con aripiprazol, debe comunicárselo a su médico.

### **Toma de ARINOVA con alimentos, bebidas y alcohol**

Este medicamento se puede tomar independientemente de las comidas. Sin embargo, la solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración.

Se debe evitar el consumo de alcohol mientras está tomando este medicamento.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas, hasta saber cómo le afecta este medicamento.

### **ARINOVA contiene Lactosa**

Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### **ARINOVA contiene sacarosa**

ARINOVA – solución oral contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que este medicamento contiene 0,4 g de sacarosa por mg de dosis.

### **ARINOVA contiene fructosa**

ARINOVA – solución oral contiene fructosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar/usar este medicamento.

Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que este medicamento contiene 0,2 g de fructosa por mg de dosis.

### **ARINOVA – solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo**

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

### **ARINOVA contiene Etanol**

ARINOVA – solución oral contiene 0,028 % de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,5 mg por 1 ml de solución oral.

## **3. Cómo tomar ARINOVA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

**La dosis recomendada para adultos es de 15 mg de aripiprazol una vez al día (o 15 ml de solución, dado que 1 mg equivale a 1 ml de solución). Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores y mayores hasta un máximo de 30 mg (es decir, 30 ml de solución) una vez al día.**

### **Uso en niños y adolescentes**

Aripiprazol debe iniciarse con la solución oral (líquida) a una dosis baja. Gradualmente la dosis puede ser aumentada a **la dosis recomendada para adolescentes que es de 10 mg de aripiprazol una vez al día (o 10 ml de solución oral, dado que 1 ml de solución equivale a 1 mg)**. Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores o mayores hasta un máximo de 30 mg (es decir, 30 ml) una vez al día.

Esta dosis de aripiprazol solución oral debe medirse utilizando el vasito calibrado o la jeringa dosificadora que viene en el estuche.

Si estima que la acción de aripiprazol es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

**Trate de tomar aripiprazol a la misma hora cada día.**

No importa si lo toma con o sin alimentos.

**ARINOVA solución oral:** no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con otros alimentos antes de tomar este medicamento.

**ARINOVA comprimidos:** Tome siempre los comprimidos con agua y tráguelos enteros.

**Incluso si se siente mejor,** no altere o interrumpa la dosis diaria de aripiprazol sin consultar primero a su médico.

**Si toma más ARINOVA del que debe**

Si se da cuenta que ha tomado más ARINOVA del que le ha recomendado su médico (o si alguien más ha tomado parte de su ARINOVA), consulte inmediatamente a su médico.

Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

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

**Si olvidó tomar ARINOVA**

Si olvida una dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, pero no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con ARINOVA**

No interrumpa su tratamiento sólo porque se sienta mejor. Es importante que siga tomando ARINOVA durante el tiempo que su médico le haya indicado.

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

#### **4. Posibles efectos secundarios**

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

**Efectos adversos frecuentes:**

- diabetes mellitus;
- problemas para dormir;
- ansiedad;
- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto, dificultad para permanecer sentado;
- movimientos de torsión, contorsión o espasmódicos incontrolables, piernas inquietas;
- temblor;
- dolor de cabeza;
- cansancio;
- somnolencia;
- mareo;
- estremecimiento y visión borrosa;
- dificultad para evacuar o disminución de la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento);
- indigestión;
- náuseas;
- mayor producción de saliva;
- vómitos;
- sensación de cansancio.

Si padece algún síntoma que no se encuentre en el prospecto, consulte a su médico.

**Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Adolescentes de 13 años o más experimentaron efectos adversos similares en frecuencia y tipo a los de los adultos excepto en somnolencia, espasmos o contracciones incontrolables, inquietud, y cansancio que fueron muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) y dolor abdominal superior, sequedad de boca, aumento de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares, movimientos involuntarios de las extremidades, y mareos, especialmente cuando se levantaron tras estar tumbados o sentados, que fueron frecuentes (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes).

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

**5. Cómo almacenar ARINOVA**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

**Solución oral:** una vez abierto el envase, su duración es de 12 meses.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del comprimido y otra información

### Composición de ARINOVA

#### **ARINOVA – Solución Oral:**

El principio activo es aripiprazol. Cada ml contiene 1 mg de aripiprazol. Los demás componentes son edetato de sodio, parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216), glicerol (E-422), propilenglicol (E-1520), sacarosa, fructosa, ácido clorhídrico diluido, agua purificada y aroma de naranja (*que contiene 0,028 % de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,5 mg por 1 ml de solución oral*).

#### **ARINOVA – Comprimidos:**

**ARINOVA-5mg:** El principio activo es aripiprazol. Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol. Los demás componentes son lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio y carmín de índigo azul (E-132).

**ARINOVA-10mg:** El principio activo es aripiprazol. Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. Los demás componentes son lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio y óxido de hierro rojo (E-7016).

**ARINOVA-15mg:** El principio activo es aripiprazol. Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. Los demás componentes son lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio y óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492).

### Aspecto del producto y contenido del envase

#### **ARINOVA – Solución Oral:**

**Presentación:** Envase conteniendo frasco PE ámbar con tapa PEAD con cierre seguro para niños + jeringa dosificadora y vaso dosificador conteniendo 150 ml de solución.

ARINOVA 1 mg/ml solución oral es un líquido transparente entre incoloro y amarillo claro.

El vasito tiene una capacidad máxima de 30 ml, con marcas en 5, 10, 15, 20, 25 y 30 ml, y con una escala de 5 ml.

La jeringa tiene una capacidad máxima de 10 ml, con marcas en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 ml, y con una escala de 0,25 ml.

#### **ARINOVA – Comprimidos:**

##### **Presentación:**

**5 mg:** Envase conteniendo 28 comprimidos en 1 blíster de ALU/PVC-PVDC por 28 comprimidos cada uno.

**10 mg:** Envase conteniendo 28 comprimidos en 2 blísters de ALU/PVC-PVDC por 14 comprimidos cada uno.

**15 mg:** Envase conteniendo 28 comprimidos en 2 blísters de ALU/PVC-PVDC por 14 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Los comprimidos de ARINOVA 5 mg comprimidos son de color azul, redondos, biconvexos y grabados con un "5" en una cara.

Los comprimidos de ARINOVA 10 mg comprimidos son de color rosa, redondos, biconvexos y grabados con un "10" en una cara.

Los comprimidos de ARINOVA 15 son de color amarillo, redondos y biconvexos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A.** Talcahuano 461/63 –  
Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina  
**Directora Técnica:** María Laura Ciciliani – Farmacéutica

**ELABORADOR, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO:** KERN PHARMA,  
S.L.- Venus, 72. Polígono Industrial Colon II- 08228 Tarrasa (Barcelona)- España.

**ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO:** CELNOVA ARGENTINA S.A.  
Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina

"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"

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Última Actualización: Agosto 2018



CICILIANI Maria Laura  
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel  
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

**ARINOVA**

**ARIPIPAZOL**

**SOLUCION ORAL – 1 MG**

**COMPRIMIDOS – 5 MG – 10 MG – 15 MG**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ESPAÑOLA**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**ARINOVA – Comprimidos:**

**Cada comprimido de ARINOVA - 5 mg contiene:**

Aripiprazol	5 mg
Lactosa monohidrato	66,20 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada	4,00 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Laca azul índigo carmín	0,50 mg

**Cada comprimido de ARINOVA - 10 mg contiene:**

Aripiprazol	10 mg
Lactosa monohidrato	132,40 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada	8,00 mg
Estearato de magnesio	1,60 mg
Óxido de hierro rojo (E7016)	0,03 mg

**Cada comprimido de ARINOVA - 15 mg contiene:**

Aripiprazol	15 mg
Lactosa monohidrato	198,60 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada	12,00 mg
Estearato de magnesio	2,40 mg
Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492)	0,85 mg

## **ARINOVA – Solución oral**

### **Cada frasco contiene:**

Aripiprazol	1 mg
Edetato de disodio	0,50 mg
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)	1,80 mg
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)	0,20 mg
Glicerol	150,00 mg
Propilenglicol	50,00 mg
Sacarosa	400 mg
Fructosa	200 mg
Aroma de naranja*	2,00 mg
Ácido clorhídrico diluido	0,004 ml
Agua purificada	1 ml

\* contiene 0,028 % de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,5 mg por 1 ml de solución oral

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicóticos.

Código ATC: N05AX12

### **INDICACIONES**

- Aripiprazol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) en adultos y adolescentes de 15 años o más.
- Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I (DSM IV) y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver Propiedades farmacodinámicas).
- Aripiprazol está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I (DSM IV) en adolescentes de 13 años o más (ver Propiedades farmacodinámicas).

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT2a de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1a y 5HT2a serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2c y 5HT7,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del  $^{11}\text{C}$ -racloprida, que es un ligando del receptor D2/D3, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

## Eficacia clínica y seguridad

### Esquizofrenia

En tres ensayos de corta duración (de 4 a 6 semanas) controlados con placebo, con más de 1228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77 % y haloperidol 73 %). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol (43 %) que para haloperidol (30 %). Las puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

En un ensayo de 26 semanas, controlado con placebo, en pacientes adultos con esquizofrenia crónica estable, aripiprazol tuvo una reducción significativamente mayor en la tasa de recaída, 34 % en el grupo de aripiprazol y 57 % en el grupo placebo.

### Aumento de peso:

En ensayos clínicos no se ha demostrado que Aripiprazol induzca a un aumento de peso clínicamente relevante. En un ensayo multinacional, doble ciego, de 26 semanas, controlado con olanzapina, en 314 pacientes adultos con esquizofrenia, y donde el objetivo primario fue el aumento de peso, significativamente menos pacientes tuvieron al menos un 7 % de aumento de peso sobre el basal (por ejemplo, un aumento de al menos 5,6 kg para un peso basal medio de aproximadamente 80,5 kg) con aripiprazol (n = 18 o 13 % de pacientes evaluables) comparados con olanzapina (n = 45 o 33 % de pacientes evaluables).

### Parámetros lipídicos:

En un análisis conjunto de los datos de parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, no se ha observado que aripiprazol induzca modificaciones clínicamente relevantes en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

-Colesterol Total: la incidencia de cambios de niveles normales (< 5,18 mmol/l) a altos ( $\geq$  6,22 mmol/l) fueron del 2,5 % para aripiprazol y del 2,8 % para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) con aripiprazol y -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) con placebo.

-Triglicéridos en ayunas: la incidencia de cambios de niveles normales (< 1,69 mmol/l) a altos ( $\geq$  2,26 mmol/l) fueron del 7,4 % para aripiprazol y 7,0 % para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) para aripiprazol y -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, 0,007) para placebo.

-HDL: la incidencia de cambios de niveles normales ( $\geq$  1,04 mmol/l) a bajos (< 1,04 mmol/l) fueron del 11,4 % para aripiprazol y 12,5 % para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046, -0,017) para aripiprazol y -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) para placebo.

-LDL en ayunas: la incidencia de cambios de niveles normales (< 2,59 mmol/l) a altos ( $\geq$  4,14 mmol/l) fueron del 0,6 % para aripiprazol y 0,7 % para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139, -0,047) para aripiprazol y -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116, -0,012) para placebo.

## Prolactina

En todos los ensayos, se evaluaron los niveles de prolactina de todas las dosis de aripiprazol (n = 28.242). La incidencia de hiperprolactinemia o de niveles séricos de prolactina mayores en pacientes tratados con aripiprazol (0,3%) fue similar a la del placebo (0,2%). En los pacientes que recibían aripiprazol, la mediana de tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 42 días y la mediana de duración fue de 34 días.

La incidencia de hipoprolactinemia o de niveles séricos de prolactina inferiores en pacientes tratados con aripiprazol fue del 0,4 %, en comparación con el 0,02% para los pacientes tratados con placebo. En aquellos pacientes que recibían aripiprazol, la mediana de tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 30 días y la mediana de duración fue de 194 días.

## Episodios maníacos en pacientes con Trastorno Bipolar I

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con titulación de la dosis y controlados con placebo, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija y controlada con placebo, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración controlados con placebo y fármaco activo, aripiprazol demostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12 en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos. Asimismo, se obtuvieron resultados de eficacia con aripiprazol comparables a los del litio o el haloperidol en términos de proporción de pacientes en la remisión de síntomas de manía en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles plasmáticos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento concomitante condujo a una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

En un ensayo de 26 semanas controlado con placebo, seguido de una extensión de 74 semanas, en pacientes maníacos que alcanzaron la remisión con aripiprazol durante una fase de estabilización previa a la aleatorización, aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la prevención de recaídas en trastorno bipolar, principalmente en la prevención de recaídas en manía, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de recaídas en depresión.

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS  $\leq$  12) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46 % (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65 % (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía).

En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo.

Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16 % con aripiprazol + litio y de un 18 % con aripiprazol + valproato comparado con un 45 % con placebo + litio y un 19 % con placebo + valproato.

## Población pediátrica

### Esquizofrenia en adolescentes

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74 % del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de extensión del ensayo abierto.

En un ensayo controlado con placebo doble ciego aleatorizado, de 60 a 89 semanas de duración en pacientes adolescentes (n = 146; de entre los 13 y 17 años) con esquizofrenia, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recaída de los síntomas psicóticos entre los grupos de aripiprazol (19,39 %) y placebo (37,50 %). La estimación puntual del cociente de riesgos instantáneos (CRI) (Hazard Ratio) general (de todos los pacientes) fue de 0,461 (intervalo de confianza del 95 %: 0,242-0,879) en la población completa. En el análisis de subgrupos, la estimación puntual del CRI fue de 0,495 para los pacientes de 13 a 14 años, comparado con el 0,454 para los pacientes de 15 a 17 años. Sin embargo, la estimación del CRI del grupo de menor edad (13 a 14 años) no fue precisa, reflejando el menor número de pacientes incluidos en dicho grupo (aripiprazol: n = 29; placebo: n = 12), y el intervalo de confianza de dicha estimación (con valores comprendidos entre 0,151 y 1,628) no permitió extraer conclusiones sobre la presencia de un efecto terapéutico. En cambio, el intervalo de confianza del 95% del CRI en el subgrupo de mayor edad (aripiprazol: n = 69; placebo: n = 36) fue del 0,242 al 0,879 y, por lo tanto, puede deducirse un efecto terapéutico en pacientes de mayor edad.

### Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en niños y adolescentes

En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV para Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y con una puntuación Y-MRS  $\geq 20$  basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con co-morbilidad existente de TDAH.

Aripiprazol fue superior al placebo en el cambio desde la línea basal en la semana 4 y en la semana 12 en la puntuación total de Y-MRS. En un análisis post-hoc, la mejora sobre el placebo fue más pronunciada en los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH en comparación con el grupo sin TDAH, donde no hubo diferencias con el placebo. No se estableció la prevención de la recurrencia.

**Tabla 1: Mejora media desde el valor base de la escala YMRS para co-morbilidad psiquiátrica**

Co-morbilidades Psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	TDAH	Semana 4	Semana 12
Aripiprazol 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Aripiprazol 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Aripiprazol 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)a	7,0	8,2	Placebo (n = 47)b	6,3	7,0

Co-morbilidades no Psiquiátricas	Semana 4	Semana 12	No TDAH	Semana 4	Semana 12
Aripiprazol 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Aripiprazol 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Aripiprazol 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 a la Semana 4

<sup>b</sup> n = 46 a la Semana 4

Los eventos adversos más frecuentes derivados del tratamiento entre los pacientes que recibieron 30 mg fueron trastorno extrapiramidal (28,3 %), somnolencia (27,3 %), cefalea (23,2 %) y náuseas (14,1 %). El aumento de peso medio en el intervalo de tratamiento de 30 semanas fue 2,9 kg en comparación con 0,98 kg en los pacientes tratados con placebo.

### Propiedades farmacocinéticas

Aripiprazol comprimido es bioequivalente a aripiprazol comprimidos, con una velocidad y grado de absorción similar. Se debe tomar aripiprazol comprimidos como una alternativa a aripiprazol comprimidos.

#### Absorción

Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 horas de tomar la dosis. Aripiprazol sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación comprimido es del 87 %. La farmacocinética de aripiprazol no se ve afectada por comidas con alto contenido en grasas.

#### Distribución

Aripiprazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 l/kg, lo cual indica una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y dehidro-aripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

#### Biotransformación

Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Basados en estudios *in vitro* las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4. Aripiprazol es el principal sustrato en la circulación sistémica. En niveles estables, el metabolito activo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40 % del AUC de aripiprazol en plasma.

#### Eliminación

La semi-vida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6.

El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 ml/min/kg, y principalmente hepático.

Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

## Solución oral

Aripiprazol se absorbe bien cuando la solución se administra por vía oral. A dosis equivalentes, las concentraciones plasmáticas pico de aripiprazol ( $C_{max}$ ) en solución fueron algo más altas pero el área bajo la curva (AUC) fue equivalente al de los comprimidos. En relación al estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que compara la farmacocinética de aripiprazol 30 mg solución oral y aripiprazol 30 mg comprimidos, el ratio solución/comprimidos de los valores de la media geométrica  $C_{mac}$  fue del 122% (n=30). Los datos farmacocinéticos de aripiprazol tras una dosis única fueron lineales y proporcionales a la dosis.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Población pediátrica

La farmacocinética de aripiprazol y dehidro-Aripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años fue similar a la de los adultos después de la corrección de las diferencias de peso corporal.

### Pacientes de edad avanzada

No hay diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre pacientes de edad avanzada sanos y adultos de menor edad, ni se detectó en un análisis farmacocinético de población, ningún efecto relacionado con la edad en pacientes esquizofrénicos.

### Sexo

No hay diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos sanos masculinos y femeninos ni hay ningún efecto detectable en cuanto al sexo en un análisis farmacocinético de población en pacientes esquizofrénicos.

### Tabaquismo

Una evaluación farmacocinética de la población no demuestra ninguna evidencia clínica significativa de los efectos de fumar en la farmacocinética de aripiprazol.

### Etnia

El estudio de la farmacocinética en humanos mostró que no hay ninguna evidencia de diferencias en la farmacocinética de aripiprazol relacionadas con la raza.

### Trastornos renales

Las características farmacocinéticas de aripiprazol y dehidro-aripiprazol se han encontrado similares en pacientes que padecen insuficiencia renal severa en comparación con sujetos jóvenes sanos.

### Trastornos hepáticos

En un estudio de dosis única en sujetos padeciendo varios niveles de cirrosis hepática (Child-Pugh clases A, B y C) no se ha detectado que la insuficiencia hepática tenga efectos significativos sobre la farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol, pero el estudio incluyó sólo 3 pacientes con cirrosis hepática clase C, esto es insuficiente para sacar conclusiones de su capacidad metabólica.

## Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo.

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica.

Éstos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos).

La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada o 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

Basándose en los resultados de una serie completa de ensayos estándar de genotoxicidad, aripiprazol se consideró no genotóxico. Aripiprazol no redujo la fertilidad en estudios de toxicidad reproductiva.

Se ha observado toxicidad en el desarrollo, incluidos retraso en la osificación fetal dosis-dependiente y posibles efectos teratógenos en ratas, a exposiciones de dosis subterapéuticas (basadas en AUC) y en conejos a exposiciones de dosis 3 a 11 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínica máxima recomendada. Se produjo toxicidad maternal a dosis similares que las encontradas para la toxicidad de desarrollo.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### Adultos

**Esquizofrenia:** la dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 o 15 mg/día (10 o 15 ml de solución oral por día, ya que 1 ml de solución oral equivale a 1 mg) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. En el caso de la solución oral, se incluyen en el estuche un vasito calibrado y una jeringa dosificadora.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (10 a 30 ml de solución oral por día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día.

**Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I :** la dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg (15 ml de solución oral por día) administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada (ver Propiedades farmacodinámicas). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg (30 ml de solución oral por día).

*Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I:* para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

### *Poblaciones especiales*

#### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:* la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deben ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver Propiedades farmacodinámicas).

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg.

La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver Reacciones adversas). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver Advertencias y precauciones, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).

Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver Propiedades farmacocinéticas).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver Advertencias y precauciones).

### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver Propiedades farmacocinéticas).

### *Fumadores*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver Interacción).

### *Ajuste de la dosis debido a interacciones*

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada (ver Interacción).

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada (ver Interacción).

## **Forma de administración**

Los comprimidos y la solución oral de aripiprazol se administran por vía oral.

Se deben tomar la solución oral como una alternativa a Arinova comprimidos en pacientes que tengan dificultad para tragar Arinova comprimidos (ver también Propiedades farmacocinéticas).

Trate de tomar aripiprazol a la misma hora cada día.

No importa si lo toma con o sin alimentos.

**ARINOVA solución oral:** no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con otros alimentos antes de tomar este medicamento.

**ARINOVA comprimidos:** Tome siempre los comprimidos con agua y tráguelos enteros.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

### Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver Reacciones adversas). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

### Alteraciones cardiovasculares

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardiaca, fallo cardíaco, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

### Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT (ver Reacciones adversas).

### Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento (ver Reacciones adversas). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

### Otros síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica.

### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También

se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los principios activos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos.

### Convulsiones

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones (ver Reacciones adversas).

### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

#### Aumento de mortalidad

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver Reacciones adversas).

#### Reacciones adversas cerebrovasculares

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver Reacciones adversas).

Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver Reacciones adversas).

#### Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

#### Regulación de la temperatura corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda la atención adecuada cuando se prescribe en pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central (por ejemplo, hacer ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujetos a deshidratación) (ver Reacciones Adversas).

#### Hipersensibilidad

Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos (ver Reacciones adversas).

#### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la co-morbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver Propiedades farmacodinámicas). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver Reacciones adversas).

#### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego y otros comportamientos compulsivos

Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente. Otros comportamientos compulsivos reportados con menor frecuencia incluyen: impulsos sexuales, compras, comida o atracones y otros comportamientos compulsivos. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o a sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o intensos impulsos de juego, impulsos sexuales compulsivos, atracones o comidas compulsivas mientras reciben tratamiento. Cabe señalar que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. En algunos casos, aunque no en todos, se informó que los impulsos se detuvieron cuando se redujo la dosis o se suspendió la medicación. Los comportamientos compulsivos pueden causar daños al paciente y a otros si no se reconocen. Considere reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos (ver Reacciones adversas).

### Lactosa:

ARINOVA Comprimidos contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### Fructosa

ARINOVA Solución oral contiene 0,2 g de fructosa por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa y en pacientes con diabetes mellitus.

### Sacarosa

ARINOVA Solución oral contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 0,4 g de sacarosa por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

### Parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque ARINOVA Solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo.

### Etanol

ARINOVA Solución oral contiene 0,028 % de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,5 mg por 1 ml de solución oral.

### Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH

A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son co-administrados.

## **INTERACCIONES**

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver Reacciones adversas).

Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

### Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista  $H_2$ , bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo.

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

### Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C max no varió. El AUC y la C max de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

### Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C max de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C max de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante.

Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6.

### Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de C max y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente, si se compara con la administración de aripiprazol (30 mg) sólo. Del mismo modo, las medias geométricas de C max y AUC para dehidro-aripiprazol después de la co-administración de carbamazepina fueron 69 % y 71 % más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo.

La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

### Valproato y litio

No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio.

### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver Reacciones adversas).

### Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver Datos preclínicos de seguridad). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

#### Lactancia

Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver Reacciones adversas).

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

#### Tabla de reacciones adversas

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo

de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como "no conocida".

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
<b>Trastornos endocrinos:</b>		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética Hiperglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Ganancia de peso
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver Advertencias y precauciones) Juego patológico Agresividad Agitación Nerviosismo
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares:</b>	Visión borrosa	Diplopía	
<b>Trastornos cardíacos:</b>		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradycardia
<b>Trastornos vasculares:</b> *		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma

**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**

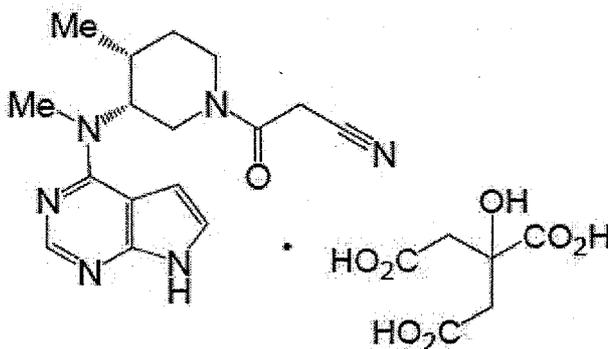
JANVAX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

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 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O•C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>. 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 IC<sub>50</sub> 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 <sub>24</sub> (ng.hr/mL)	263,4 (15)	539,6 (22)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	42,7 (26)	84,7 (18)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	1,41 (40)	3,10 (54)
T <sub>max</sub> (horas)	1,0 (0,5 a 14,0 <sup>b</sup> )	0,8 (0,5 a 14,0 <sup>b</sup> )

<sup>a</sup> Los valores representan la media geométrica, excepto T<sub>max</sub>, para el cual se muestra la mediana (rango). Abreviaciones: AUC<sub>24</sub> = área bajo la curva de concentración – tiempo perfil de tiempo de 0 a 24 horas; C<sub>max</sub> = concentración máxima en plasma; C<sub>min</sub> = concentración mínima en plasma; T<sub>max</sub> = tiempo de C<sub>max</sub>; CV = variación de coeficiente.

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup> Régimen de Dosificación (CV%)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	
	Artritis Reumatoide	Artritis Psoriásica
AUC <sub>0-24,ss</sub> (ng·h/mL)	504 (22,0%)	419 (34,1%)

Abreviaciones: AUC<sub>0-24,ss</sub>=área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo sobre 24 horas en estado estacionario; CV= variación de coeficiente.

<sup>a</sup>. 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

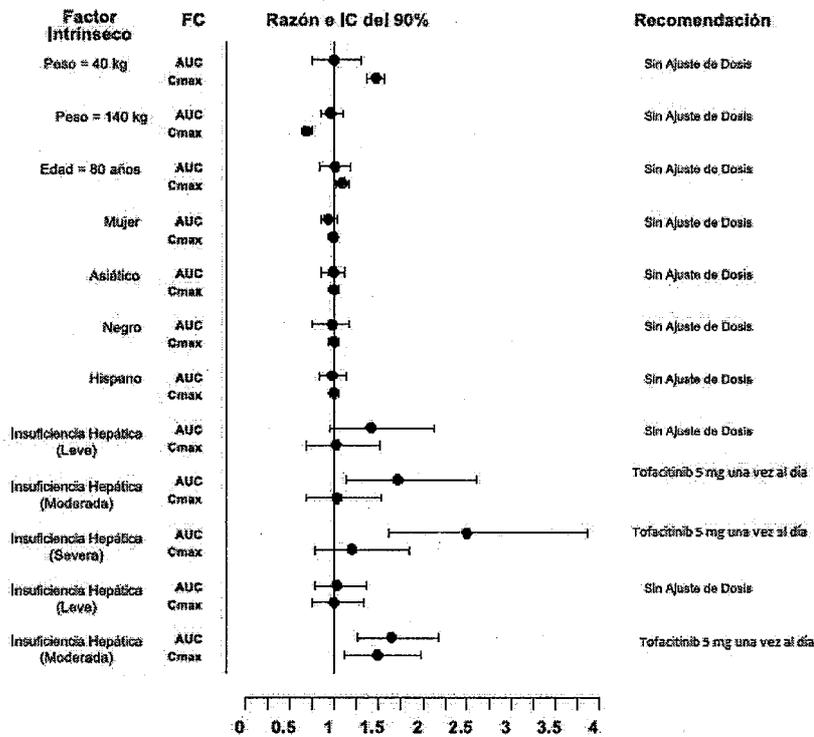
**TOFACITINIB**

**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.

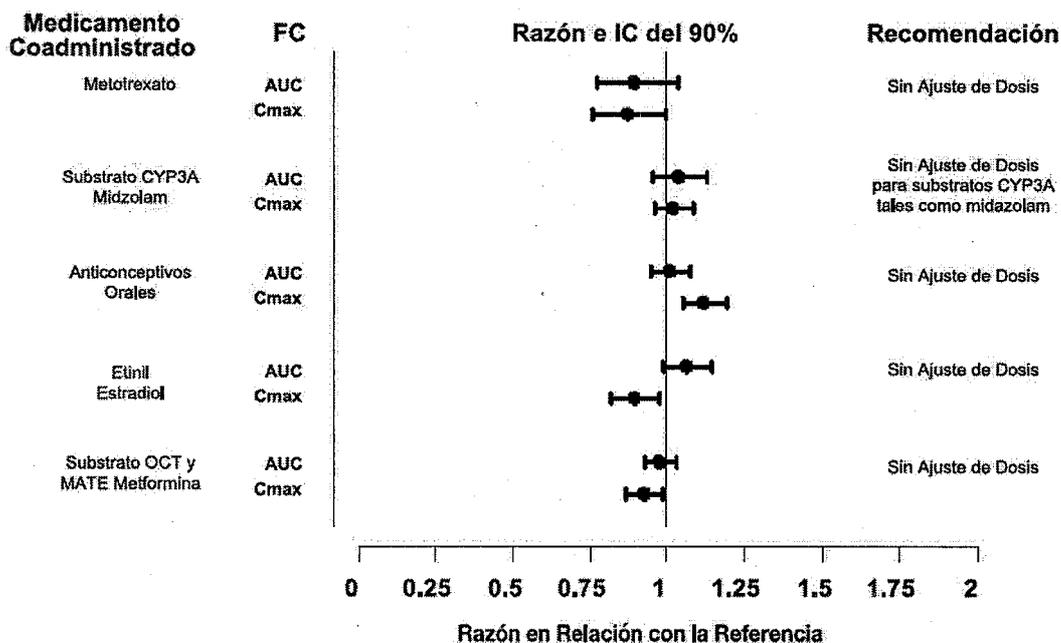
Los datos *in vitro* indican que el potencial de que Tofacitinib inhiba transportadores tales como la P-glicoproteína transportadores orgánicos aniónicos o catiónicos en concentraciones terapéuticas es bajo.

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

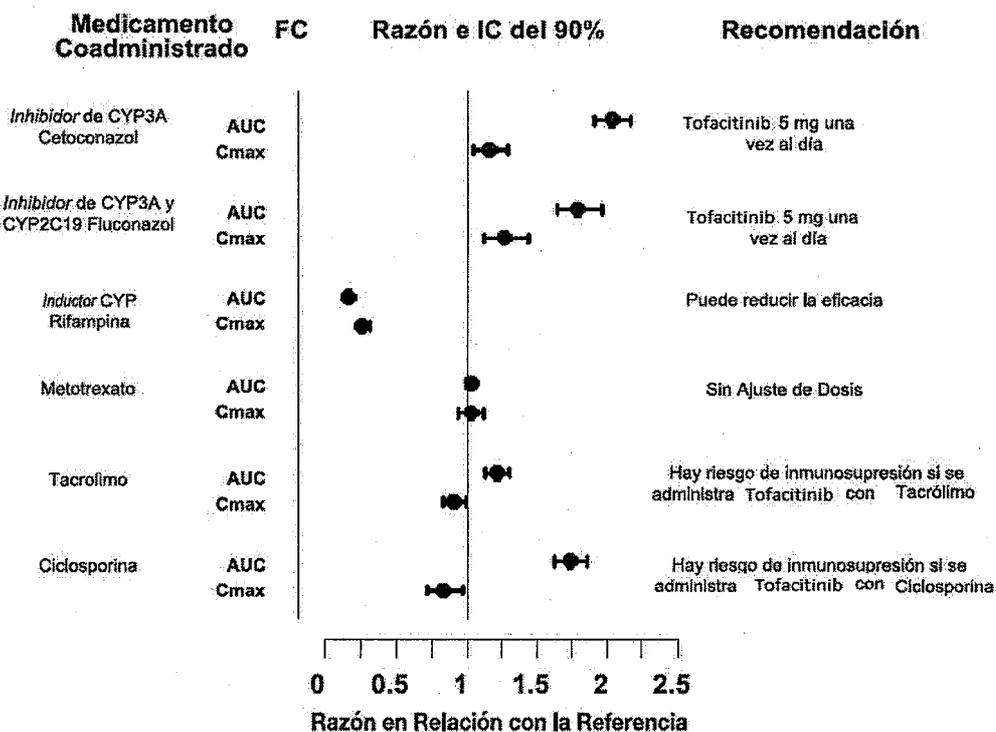
**Potencial de que Otros Medicamentos Ejercen Influencia en la Farmacocinética de Tofacitinib**

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 ( $C_{máx}$ ) y concentraciones mínimas más bajas ( $C_{mín}$ ) 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/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>, 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"> <li>- Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: Ketoconazol) o</li> <li>- Inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo: fluconazol)</li> </ul> (ver interacción medicamentosa)	5 mg una vez al día
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal grave o moderada</li> <li>- Insuficiencia hepática moderada</li> </ul> (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 <sup>3</sup> , confirmado por pruebas repetidas	Descontinuar dosis
Pacientes con recuentos absoluto de neutrófilos (ANC) de 500 a 1000 glóbulos/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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

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

<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>). No se recomienda el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que desarrollen un recuento absoluto y confirmado de linfocitos inferior a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup>) 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/mm<sup>3</sup>). Para pacientes que desarrollen un recuento persistente de ANC de 500-1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>, interrumpa la dosis de Tofacitinib hasta

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

que el ANC sea superior o igual a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>. En pacientes que desarrollen un ANC inferior a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup>, 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)

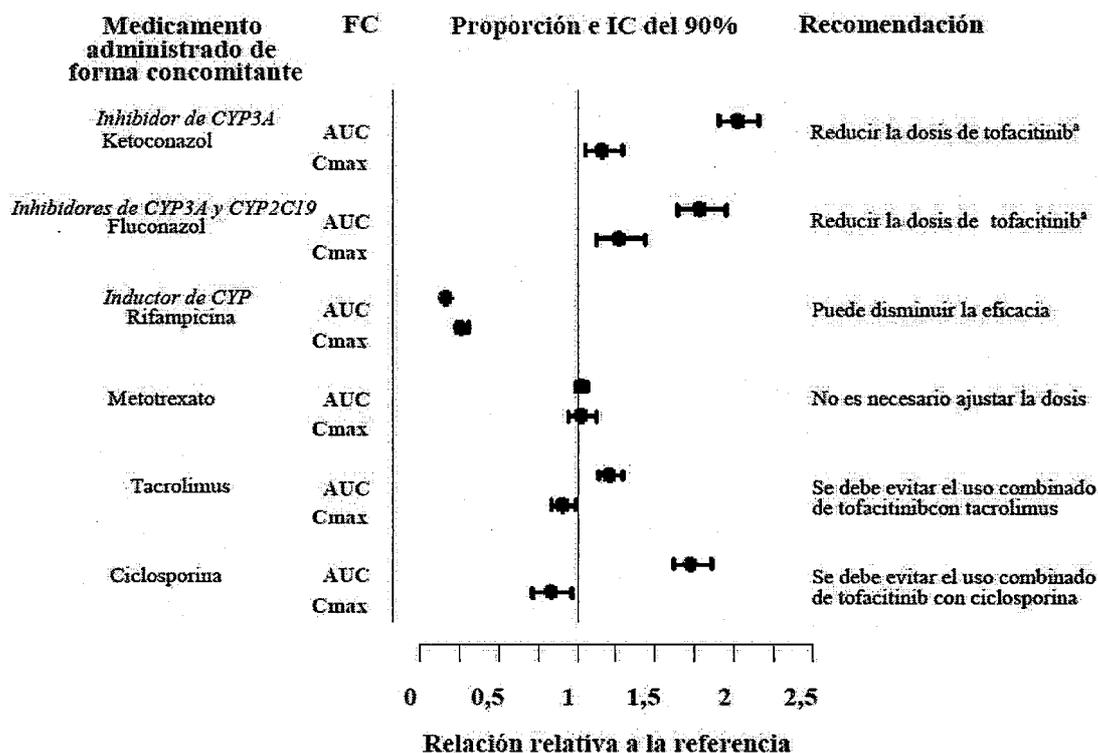
**Figura 1. Efecto de otros medicamentos sobre la FC de Tofacitinib**



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.

## TOFACITINIB

### TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



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

<sup>a</sup> 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<sub>max</sub> 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; esternones fusionados 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, onfalocelo, 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

**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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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

 <b>LABORATORIO VARIFARMA S.A.</b>
<b>JANVAX</b>
<b>TOFACITINIB 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b>

**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.



GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322



CASAIIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



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

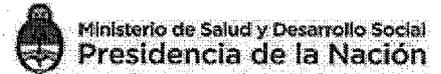
**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA
-----------------------	----------	----------------	--	-----------

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000212-19-8



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