



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2018-14-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 2 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000279-17-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000279-17-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA 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 el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-012816-17-1 .

Que la Dirección General 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 virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

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 EZAMBRIS y nombre/s genérico/s BARICITINIB , 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 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2017 08:43:02 .

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.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente

disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTICULO 8º: 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 Nº: 1-0047-2001-000279-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.02 13:23:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.02 13:24:02 -0300

*(Proyecto de Información para el paciente)*

**Información para el paciente**

**EZAMBRIS®  
BARICITINIB**  
2 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral

**EZAMBRIS®  
BARICITINIB**  
4 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral

**Lea cuidadosamente este prospecto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este prospecto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de EZAMBRIS® 2 mg contiene:

Baricitinib.....2 mg

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

Cada comprimido recubierto de EZAMBRIS® 4 mg contiene:

Baricitinib.....4 mg

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

**¿QUÉ ES EZAMBRIS® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

EZAMBRIS® contiene el principio activo baricitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Janus quinasa, que ayudan a reducir la inflamación.

EZAMBRIS® se utiliza para tratar adultos con artritis reumatoidea de moderada a severa, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, cuando los tratamientos previos no han funcionado bien o no se han tolerado. EZAMBRIS® puede utilizarse solo o en combinación con otros medicamentos tales como metotrexato.

EZAMBRIS® actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo llamada 'Janus quinasa', que está involucrada en el proceso inflamatorio. Al reducir la actividad de esta enzima, EZAMBRIS® ayuda a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación de sus articulaciones, el cansancio, y ayuda a disminuir la progresión del daño en el hueso y en el cartilago de las articulaciones. Estos efectos pueden ayudarle a realizar sus actividades diarias y así mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoidea.

#### **ANTES DE USAR EZAMBRIS®**

##### **No tome EZAMBRIS®:**

- si usted es alérgico a baricitinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección Composición).
- si está embarazada o cree que puede estarlo.

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte con su médico antes y durante el tratamiento con EZAMBRIS® si usted:

- tiene una infección, o si contrae infecciones a menudo. Informe a su médico si experimenta síntomas tales como fiebre, heridas, se siente más cansado de lo habitual o tiene problemas dentales, ya que estos pueden ser signos de infección. EZAMBRIS® puede reducir la capacidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumentar la probabilidad de que adquiera una nueva infección
- tiene o ha tenido previamente tuberculosis. Puede necesitar pruebas para comprobar si tiene tuberculosis antes de que se le administre EZAMBRIS®. Informe a su médico si tiene tos persistente, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso durante el tratamiento con EZAMBRIS® ya que estos pueden ser signos de tuberculosis
- ha tenido una infección por herpes (herpes zóster), ya que EZAMBRIS® puede causar su reaparición. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas durante el tratamiento con EZAMBRIS® ya que estos pueden ser signos de herpes zóster
- tiene, o ha tenido previamente hepatitis B o C
- tiene previsto vacunarse. No se le deben administrar determinados tipos de vacunas (vivas) mientras tome EZAMBRIS®
- tiene cáncer, porque su médico tendrá que decidir si todavía se le puede dar EZAMBRIS®.
- tiene una mala función del hígado
- ha tenido previamente coágulos de sangre en las venas de sus piernas (trombosis venosa profunda) o de sus pulmones (embolia pulmonar). Informe a su médico si tiene una pierna hinchada con dolor, dolor en el pecho, o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas

Puede necesitar análisis de sangre antes de empezar a tomar EZAMBRIS® o mientras esté tomándolo para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o linfopenia), niveles altos de grasa en sangre (colesterol) o niveles altos de enzimas hepáticas, con el fin de asegurar que el tratamiento con EZAMBRIS® no está causando problemas.

#### **Niños y adolescentes**

EZAMBRIS® no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no existe información sobre el uso en este grupo de edad.

#### **Otros medicamentos y EZAMBRIS®**

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

En particular, informe a su médico antes de empezar a tomar EZAMBRIS® si está en tratamiento con:  
- probenecid (para la gota), ya que este medicamento puede aumentar los niveles de EZAMBRIS® en su sangre. Si está tomando probenecid, la dosis recomendada de EZAMBRIS® es de 2 mg una vez al día

- algún medicamento antirreumático inyectable
- medicamentos utilizados para controlar la respuesta inmune del organismo, tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina
- otros medicamentos que pertenecen al grupo de los inhibidores de la Janus quinasa, como ruxolitinib.

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un hijo, pida consejo a su médico antes de tomar este medicamento.

Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con EZAMBRIS® y durante al menos una semana tras finalizar el tratamiento con EZAMBRIS®. Debe informar a su médico si queda embarazada ya que EZAMBRIS® no se debe utilizar durante el embarazo.

No debe utilizar EZAMBRIS® durante la lactancia ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si iniciará la lactancia o tomará EZAMBRIS®. No debe hacer ambas cosas.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **¿CÓMO DEBO TOMAR EZAMBRIS®?**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es 4 mg una vez al día. Su médico puede darle una dosis más baja de 2 mg una vez al día, especialmente si usted tiene más de 75 años o si tiene un aumento del riesgo de contraer infecciones. Si el medicamento está funcionando bien, su médico puede decidir reducir la dosis.

Si tiene la función renal disminuida, la dosis recomendada de EZAMBRIS® es de 2 mg una vez al día.

EZAMBRIS® es para administración oral. Debe tragar el comprimido con un poco de agua. Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos. Para ayudarle a recordar el tomar EZAMBRIS®, puede resultarle más fácil tomarlo a la misma hora todos los días.

### **Si toma más EZAMBRIS® del que debe**

Si toma más EZAMBRIS® del que debe, consulte con su médico. Puede experimentar alguno de los efectos adversos descritos en la sección *Posibles Efectos Adversos*.

### **Si olvidó tomar EZAMBRIS®**

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si olvida tomar su dosis durante un día entero, simplemente salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis individual al día siguiente.
- No tome una dosis doble para recuperar una dosis olvidada.

3/5

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_Paciente\_ANMAT

Página 3 de 5

### **Si interrumpe el tratamiento con EZAMBRIS®**

No deje de tomar EZAMBRIS® a menos que su médico le indique que deje de tomarlo.

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

### **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

**Infecciones como herpes zóster** que pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de herpes zóster:

- erupción cutánea dolorosa con ampollas y fiebre

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones de nariz y garganta

- niveles altos de grasa en sangre (colesterol) observados en un análisis de sangre

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- herpes labial (herpes simple)

- infección que causa malestar estomacal o diarrea (gastroenteritis)

- infección urinaria

- número alto de plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre), observado en un análisis de sangre

- sensación de malestar en el estómago (náuseas)

- niveles altos de enzimas hepáticas, observados en un análisis de sangre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos), observado en análisis de sangre

- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre

- niveles elevados de grasa en sangre (triglicéridos), observados en análisis de sangre

- acné

- aumento de peso

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

*En 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.*

### **CONSERVACIÓN DE EZAMBRIS®**

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

No tire por el desagüe ni a la basura ningún medicamento. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no use. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

### **ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE**

4/5

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_Paciente\_ANMAT

Página 4 de 5

EZAMBRIS® 2 mg comprimidos recubiertos son comprimidos de color rosa claro, oblongos, con “Lilly” en un lado y “2” en el otro.

EZAMBRIS® 4 mg comprimidos recubiertos son comprimidos de color rosa intensidad media, redondos, con “Lilly” en un lado y “4” en el otro.

Los comprimidos son redondeados y tienen una zona ahuecada para ayudar a recogerlos.

EZAMBRIS® 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Fabricado por:** Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.  
**Acondicionado por:** Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

Lilly® y EZAMBRIS® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

**Argentina:** Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. \_\_\_\_\_. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.  
Fecha de última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_.



MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041  
CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_Paciente\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina  
CUIT 30609703985  
Gerencia

Página 5 de 5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

5/5



(Proyecto de Prospecto)

**Información para el Médico**

**EZAMBRIS®  
BARICITINIB**

2 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral

**EZAMBRIS®  
BARICITINIB**

4 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral

Logo Lilly

**Venta bajo receta.**

**DESCRIPCIÓN**

EZAMBRIS® (baricitinib) es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés). Está disponible como comprimido recubierto con película de liberación inmediata para administración vía oral. Los comprimidos contienen una zona cóncava en cada lado.

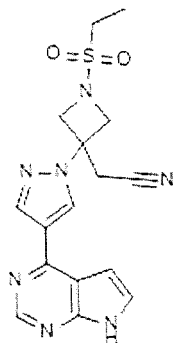
EZAMBRIS® 2 mg

Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro, de forma oblonga, grabados en bajorrelieve con "Lilly" en un lado y "2" en el otro.

EZAMBRIS® 4 mg

Comprimidos recubiertos con película de color rosa de intensidad media, redondos, grabados en bajorrelieve con "Lilly" en un lado y "4" en el otro.

El nombre químico de baricitinib es {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-yl]azetidín-3-yl}acetonitrilo. La fórmula estructural es:



La fórmula empírica del baricitinib es C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S y el peso molecular es 371,42.

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

1/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Cada comprimido recubierto de EZAMBRIS® 2 mg contiene:.....2 mg  
Baricitinib.....

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

Cada comprimido recubierto de EZAMBRIS® 4 mg contiene:.....4 mg  
Baricitinib.....

Excipientes:

Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p.

Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA37.

### INDICACIONES

EZAMBRIS® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. EZAMBRIS® se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoidea.

#### Posología

La dosis recomendada de EZAMBRIS® es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes  $\geq 75$  años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de  $0,5 \times 10^9$  células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de  $1 \times 10^9$  células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de EZAMBRIS® en pacientes con depuración de creatinina  $< 30$  mL/min.

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de EZAMBRIS® en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### *Administración conjunta con inhibidores del OAT3*

2/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EZAMBRIS® en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### Modo de administración

##### Vía oral.

EZAMBRIS® se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*.

Embarazo.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

##### Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia. Los riesgos y beneficios del tratamiento con EZAMBRIS® se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con EZAMBRIS® se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con EZAMBRIS® no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

##### Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con EZAMBRIS®. No se debe administrar EZAMBRIS® a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con EZAMBRIS® en pacientes con TBC previa latente no tratada.

##### Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/L, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/L y hemoglobina  $< 8$  g/dL en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L, un RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/L o hemoglobina  $< 8$  g/dL observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

##### Reactivación viral

3/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). Se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes  $\geq 65$  años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con EZAMBRIS® se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con EZAMBRIS® se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con EZAMBRIS® o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En el caso de que se considere la vacunación contra varicela-zóster antes de comenzar el tratamiento con EZAMBRIS®, se deben seguir las guías internacionales sobre la vacunación en pacientes con artritis reumatoidea.

#### Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con EZAMBRIS® y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 5$  y  $\geq 10$  x límite superior normal (LSN). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con EZAMBRIS® hasta que este diagnóstico se excluya.

#### Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

#### Tromboembolismo venoso

4/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Página 4 de 19

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. EZAMBRIS® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con EZAMBRIS® se debe interrumpir temporalmente, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

#### Monitoreo de laboratorio

**Tabla 1. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo**

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es $< 8$ g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

#### Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. Los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

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

5/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

### Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

EZAMBRIS® está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con EZAMBRIS® se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y EZAMBRIS® no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con EZAMBRIS® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

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

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

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Medicamentos inmunosupresores:*

No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la JAK. El uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

### Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

#### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC<sub>(0-∞)</sub> de baricitinib sin cambio en su t<sub>máx</sub> o C<sub>máx</sub>. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibitor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibitor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han

6/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

#### *Enzimas del citocromo P450*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

#### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

#### Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

##### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib inhibió a OAT1, OAT3, al transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K. Es poco probable que se produzcan cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, a excepción de los sustratos de OCT1. No se puede descartar que baricitinib sea un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

#### *Enzimas del citocromo P450*

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en  $\geq$  2% de los pacientes tratados con EZAMBRIS® en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con EZAMBRIS® incluyeron herpes zóster.

### Tabla de reacciones adversas

Un total de 3.464 pacientes fueron tratados con EZAMBRIS® en ensayos clínicos en artritis reumatoidea, lo que representa 4.214 pacientes-año de exposición. De estos, 2.166 pacientes con artritis reumatoidea estuvieron expuestos a EZAMBRIS® durante al menos un año. Se integraron seis

7/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

ensayos controlados con placebo (997 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.070 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de EZAMBRIS® en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

**Tabla 2. Reacciones Adversas**

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	Herpes zóster Herpes simple <sup>b</sup> Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>c</sup>	Neutropenia <1 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>c</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia <sup>c</sup>		Hipertrigliceridemia <sup>c</sup>
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT $\geq 3$ x LSN <sup>c</sup>	Aumento de AST $\geq 3$ x LSN <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Investigaciones			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

<sup>b</sup> Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

<sup>c</sup> Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Náuseas*

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y EZAMBRIS® (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u EZAMBRIS® solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

*Infecciones*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos  $\geq 1$  por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con EZAMBRIS® en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y



24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para EZAMBRIS® en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y EZAMBRIS® (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u EZAMBRIS® solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con EZAMBRIS® (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para EZAMBRIS®, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

#### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con EZAMBRIS® en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de EZAMBRIS® con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y EZAMBRIS® (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u EZAMBRIS® solo (1,9% y 1,3%).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Elevaciones de lípidos*

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para EZAMBRIS® vs. placebo:

- Colesterol total aumentado  $\geq 5,17$  mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado  $\geq 3,36$  mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado  $\geq 1,55$  mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados  $\geq 5,65$  mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/L, reportado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

#### *Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)*

En ensayos controlados hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5$  x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con

9/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

EZAMBRIS® y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK  $\geq 5$  x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rhabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Neutropenia*

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con EZAMBRIS® en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Trombocitosis*

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de EZAMBRIS® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

#### **SOBREDOSIS**

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg y dosis múltiples de hasta 20 mg diariamente durante 10 días en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. Los acontecimientos adversos fueron comparables a los observados con dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de 40 mg en voluntarios sanos indican que se espera que más del 90% de la dosis administrada se elimine en 24 horas. En caso de una sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

*En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

*Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648*

*Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.*

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

##### Mecanismo de acción

10/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de IC<sub>50</sub> de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente.

Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de los STAT.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6*

La administración de baricitinib tuvo como resultado una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 en todo el torrente sanguíneo de voluntarios sanos con una inhibición máxima observada 2 horas después de la administración, volviendo a un estado próximo al basal a las 24 horas.

##### *Inmunoglobulinas*

Los valores promedio en suero de IgG, IgM e IgA disminuyeron 12 semanas después del inicio del tratamiento con EZAMBRIS® y se mantuvieron estables en un valor inferior al valor basal hasta al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en las inmunoglobulinas se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

##### *Linfocitos*

El recuento absoluto de linfocitos promedio aumentó 1 semana después del inicio del tratamiento con EZAMBRIS®, volvió al valor basal en la semana 24, y después permaneció estable durante al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en el recuento de linfocitos se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

##### *Proteína C-reactiva*

En pacientes con artritis reumatoidea se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de la 1ª semana después de iniciar el tratamiento con EZAMBRIS®, y se mantuvieron durante el tratamiento.

##### *Creatinina*

Baricitinib indujo un aumento promedio en los niveles de creatinina sérica de 3,8 µmol/L después de dos semanas de tratamiento en comparación con placebo, que permaneció estable a partir de entonces hasta 104 semanas de tratamiento. Esto puede ser debido a la inhibición de la secreción de creatinina por baricitinib en los túbulos renales. En consecuencia, las estimaciones de la tasa de filtración glomerular basadas en la creatinina sérica se pueden reducir ligeramente, sin pérdida real de la función renal o aparición de acontecimientos adversos renales.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de EZAMBRIS® administrado una vez al día se evaluó en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos en pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa diagnosticados de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010 (Tabla 3). Los pacientes mayores de 18 años fueron aptos para participar. Se requería la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en estado basal. Todos los pacientes que completaron estos ensayos eran aptos para ser reclutados en un estudio de extensión a largo plazo por un periodo de hasta 4 años de tratamiento continuo.

11/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

El ensayo RA-BEGIN en pacientes naïve a metotrexato (MTX, por sus siglas en inglés) apoya el tratamiento en la población de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

**Tabla 3. Resumen de los Ensayos Clínicos**

Nombre Ensayo (Duración)	Población (Número)	Brazos de tratamiento	Resumen de las principales medidas de resultado
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïve a MTX <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZAMBRIS® 4 mg QD</li> <li>• EZAMBRIS® 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 24</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 semanas)	MTX-RI <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZAMBRIS® 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> <li>• Rigidez Matutina de las Articulaciones</li> </ul>
RA-BUILD (24 semanas)	cDMARD-RI <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZAMBRIS® 4 mg QD</li> <li>• EZAMBRIS® 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamiento de fondo con cDMARD<sup>5</sup> a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Rigidez Matutina de las Articulaciones</li> </ul>
RA-BEACON (24 semanas)	antiTNF-RI <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZAMBRIS® 4 mg QD</li> <li>• EZAMBRIS® 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamiento de fondo con cDMARD<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> </ul>

Abreviaturas: QD=Una vez al día; Q2W=Una vez cada 2 semanas; SC=Vía subcutánea; ACR=American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología); SDAI=Simplified Disease Activity Index (Índice Simplificado de Actividad de la Enfermedad); cDMARD=Conventional DMARD (Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional); HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index (Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad); mTSS=modified Total Sharp Score (Índice Total de Sharp modificado)

<sup>1</sup> Pacientes que habían recibido menos de 3 dosis de MTX; naïve a otros DMARD convencionales o biológicos

<sup>2</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a MTX (+/- otros cDMARD); naïve a biológicos

<sup>3</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a  $\geq 1$  cDMARD; naïve a biológicos

12/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Página 12 de 19

<sup>4</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a  $\geq 1$  bDMARD (Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico); incluyendo al menos un antiTNF

<sup>5</sup> Los cDMARD concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, hidroxiclороquina, leflunomida y sulfasalazina

#### Respuesta Clínica:

En todos los ensayos, los pacientes tratados con EZAMBRIS® 4 mg una vez al día alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 mayor estadísticamente significativa a las 12 semanas en comparación con placebo, MTX o Adalimumab (Tabla 4). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todos los parámetros de evaluación con respuestas significativamente mayores observadas a partir de la semana 1. Se observaron tasas de respuesta continuas, duraderas, con respuestas ACR20/50/70 que se mantuvieron durante al menos 2 años incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

El tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg, solo o en combinación con cDMARD, tuvo como resultado mejorías significativas en todos los componentes individuales de la respuesta ACR, incluyendo número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y proteína C reactiva (PCR), en comparación con placebo o MTX en monoterapia. En el ensayo RA-BEAM, el tratamiento con EZAMBRIS® tuvo como resultado una mejora significativa en las evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR en las semanas 12, 24 y 52 en comparación con adalimumab.

En los ensayos controlados con placebo en los que no fue obligatorio el uso de MTX, 501 pacientes aleatorizados a baricitinib 2 mg o 4 mg recibieron MTX como tratamiento de fondo, y 303 recibieron DMARD convencionales diferentes a MTX (aproximadamente la mitad con MTX y la mitad sin). Los DMARD concomitantes más frecuentes en estos pacientes fueron MTX (79% de los pacientes), hidroxiclороquina (19%), leflunomida (11%) y sulfasalazina (9%). No se observaron diferencias relevantes en relación a la eficacia y seguridad en subgrupos definidos por tipos de DMARD concomitantes utilizados en combinación con baricitinib.

#### Remisión y baja actividad de la enfermedad

Una proporción mayor estadísticamente significativa de pacientes tratados con EZAMBRIS® 4 mg en comparación con placebo o MTX, alcanzó la remisión, definida por un SDAI  $\leq 3,3$  y CDAI (Clinical Disease Activity Index, CDAI por sus siglas en inglés)  $\leq 2,8$ , en las semanas 12 y 24 (Tabla 4).

En los 4 ensayos, una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con EZAMBRIS® 4 mg en comparación con placebo o MTX alcanzó baja actividad de la enfermedad o remisión (DAS28-VSG o DAS28-PCRus  $\leq 3,2$  y DAS28-VSG o DAS28-PCRus  $< 2,6$  [disease activity score, DAS por sus siglas en inglés; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRus, Proteína C-reactiva ultrasensible]) en las semanas 12 y 24.

Se observaron mayores tasas de remisión en comparación con placebo a partir de la semana 4. Las tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad se mantuvieron durante al menos 2 años, incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo.

**Tabla 4. Respuesta, Remisión y Función Física**

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes cDMARD-RI			RA-BEACON Pacientes anti TNF-RI		
	MTX	EZA 4 mg	EZA 4 mg + MTX	PBO	EZA 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	EZA 2 mg	EZA 4 mg	PBO	EZA 2 mg	EZA 4 mg
Grupo de												

13/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

tratamiento													
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177	
<b>ACR20:</b>													
Semana 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %****	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***	
Semana 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %****	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***	
Semana 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %							
<b>ACR50:</b>													
Semana 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %****†	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***	
Semana 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***	
Semana 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %							
<b>ACR70:</b>													
Semana 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %****†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**	
Semana 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %****	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***	
Semana 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %							
<b>DAS28-PCRus ≤ 3,2:</b>													
Semana 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %****†	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***	
Semana 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***	
Semana 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %							
<b>DAS28-VSG ≤ 3,2:</b>													
Semana 12	15 %	21 %	34 %***	7 %	24 %***	21 %***	7 %	21 %***	22 %***	4 %	13 %**	12 %**	
Semana 24	23 %	36 %**	39 %***	10 %	32 %***	34 %***	10 %	29 %***	32 %***	7 %	11 %	17 %**	
Semana 52	27 %	36 %	45 %***		39 %	36 %							
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>													
Semana 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %	
Semana 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**	
Semana 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %							
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>													

Semana 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Semana 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Semana 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Diferencia Mínima Clínicamente Importante (disminución en la puntuación HAQ-DI <math>\geq</math> 0,30):</b>												
Semana 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Semana 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Semana 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Nota: Las proporciones de respondedores en cada momento de evaluación se basan en aquéllos inicialmente aleatorizados a tratamiento (N). Los pacientes que abandonaron o que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como no respondedores a partir de entonces.

Abreviaturas: ADA=adalimumab; MTX=metotrexato; EZA=EZAMBRIS®; PBO=Placebo

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

†  $p \leq 0,05$ ; ††  $p \leq 0,01$ ; †††  $p \leq 0,001$  vs. adalimumab

#### Respuesta radiográfica

El efecto de EZAMBRIS® sobre la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente en los ensayos RA-BEGIN, RA-BEAM y RA-BUILD, y se evaluó utilizando el Índice Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular.

El tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg tuvo como resultado una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular (Tabla 5). Los análisis de los índices de erosión y de disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS  $\leq 0$ ) fue significativamente mayor con EZAMBRIS® 4 mg en comparación con placebo en las semanas 24 y 52.

**Tabla 5. Cambios Radiográficos**

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes con RI a cDMARD-RI		
	MTX	EZA 4 mg	EZA 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	EZA 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	EZA 2 mg	EZA 4 mg
<b>Índice Total de Sharp modificado, cambio promedio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semana 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Índice de Erosión, cambio promedio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semana 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Índice de Disminución del Espacio Articular, cambio promedio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Proporción de pacientes sin progresión radiográfica<sup>b</sup>:</b>									
Semana 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semana 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

15/19

Abreviaturas: ADA=adalimumab; MTX=metotrexato; EZA=EZAMBRIS®; PBO=Placebo

<sup>a</sup> Datos de placebo a la semana 52 derivados de la extrapolación lineal

<sup>b</sup> Sin progresión se definió como cambio en mTSS  $\leq 0$

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

#### *Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud*

El tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg, solo o en combinación con cDMARD, tuvo como resultado una mejoría significativa en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab), en las semanas 12, 24 y 52. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente significativa ( $\text{HAQ-DI} \geq 0,30$ ) fue también mayor con EZAMBRIS® en comparación con placebo o MTX en la semana 12 (Tabla 4). Las mejorías se observaron a partir de la semana 1, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvieron hasta 52 semanas.

El tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg, solo o en combinación con cDMARD, tuvo como resultado una mejoría significativa del dolor evaluado mediante una escala visual análoga de 0-100, a las 12 semanas, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab). A partir de la semana 1 se observó una reducción del dolor estadísticamente significativa, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvo hasta por 52 semanas.

En los ensayos RA-BEAM y RA-BUILD, el tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg tuvo como resultado una mejoría significativa en la media de la duración y la severidad de la rigidez articular matutina evaluada utilizando registros diarios electrónicos de pacientes durante 12 semanas, en comparación con placebo o adalimumab.

En todos los ensayos, los pacientes tratados con EZAMBRIS® notificaron mejorías en la calidad de vida mediante la evaluación del componente físico de la Encuesta de Salud (SF-36, por sus siglas en inglés); y en la fatiga, medida a través de la escala de Fatiga para la Evaluación Funcional en el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés).

#### *EZAMBRIS® 4 mg vs. 2 mg*

Las diferencias en eficacia entre las dosis de 4 mg y de 2 mg fueron más notables en la población con respuesta inadecuada a bDMARD (RA-BEACON), en donde se vieron mejorías estadísticamente significativas en los componentes del ACR: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y VSG para EZAMBRIS® 4 mg comparado con placebo en la semana 24 pero no para EZAMBRIS® 2 mg comparado con placebo. Además, en ambos ensayos RA-BEACON y RA-BUILD, el inicio de la eficacia fue más rápido y la magnitud del efecto fue en general mayor para los grupos de la dosis de 4 mg en comparación con los de la dosis de 2 mg.

En el estudio de extensión a largo plazo, los pacientes de los ensayos RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad sostenida o remisión ( $\text{CDAI} \leq 10$ ) después de al menos 15 meses de tratamiento con EZAMBRIS® 4 mg una vez al día fueron realeatorizados 1:1 en forma doble ciego para continuar con 4 mg una vez al día o reducir la dosis a 2 mg una vez al día. La mayoría de los pacientes mantuvieron baja actividad de la enfermedad o remisión de acuerdo a la puntuación del CDAI:

- En la semana 12: 234/251 (93%) continuaron con 4 mg vs. 207/251 (82%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- En la semana 24: 163/191 (85%) continuaron con 4 mg vs. 144/189 (76%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

16/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Página 16 de 19



- En la semana 48: 57/73 (78%) continuaron con 4 mg vs. 51/86 (59%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

La mayoría de los pacientes que perdieron el estado de baja actividad de la enfermedad o remisión después de la reducción de la dosis pudieron recuperar el control de la enfermedad cuando volvieron a la dosis de 4 mg.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EZAMBRIS® en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración oral de baricitinib se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del margen terapéutico. La farmacocinética de baricitinib es lineal con respecto al tiempo.

#### Absorción

Tras la administración oral, baricitinib se absorbe rápidamente con un  $t_{\text{máx}}$  promedio de aproximadamente 1 hora (intervalo de 0,5-3,0 h) y una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 79% (CV = 3,94%). La ingesta de alimento condujo a una disminución de la exposición de hasta un 14%, una disminución en la  $C_{\text{máx}}$  de hasta 18% y un retraso en el  $t_{\text{máx}}$  de 0,5 horas. La administración con las comidas no se asoció con un efecto clínicamente relevante sobre la exposición.

#### Distribución

El volumen promedio de distribución tras la administración mediante perfusión intravenosa fue de 76 L, lo que indica la distribución de baricitinib en los tejidos. Baricitinib se une en aproximadamente en un 50% a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

El metabolismo de baricitinib está mediado por CYP3A4, con menos del 10% de la dosis sometida a biotransformación. No hubo metabolitos cuantificables en plasma. En un estudio de farmacología clínica baricitinib se excretó de forma predominante en orina (69%) y heces (15%) como principio activo inalterado y solo se identificaron 4 metabolitos oxidativos menores (3 en orina; 1 en heces), lo que constituye aproximadamente un 5% y un 1% de la dosis, respectivamente. *In vitro*, baricitinib es un sustrato de CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K, y un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K, pero es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas con medicamentos que son sustratos de estos transportadores, a excepción de los sustratos de OCT1.

#### Eliminación

La eliminación renal es el principal mecanismo de depuración de baricitinib a través de la filtración glomerular y la secreción activa por OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K. En un estudio de farmacología clínica aproximadamente un 75% de la dosis administrada se eliminó por la orina, mientras que alrededor de un 20% de la dosis se eliminó en las heces. El promedio de la depuración aparente (Cl/F) y la vida media en pacientes con artritis reumatoidea fueron de 9,42 L/h (CV=34,3%) y 12,5 h (CV=27,4%), respectivamente. La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoidea en comparación con voluntarios sanos.

#### Insuficiencia Renal

17/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Se observó que la función renal afecta significativamente la exposición a baricitinib. La media de las proporciones de AUC en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,41 (IC del 90%: 1,15-1,74) y 2,22 (IC del 90%: 1,81-2,73), respectivamente. La media de las proporciones de  $C_{\text{máx}}$  en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,16 (IC del 90%: 0,92-1,45) y 1,46 (IC del 90%: 1,17-1,83), respectivamente.

#### Insuficiencia Hepática

No hubo efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Población de edad avanzada

La edad  $\geq 65$  años o  $\geq 75$  años no tiene efecto sobre la exposición a baricitinib ( $C_{\text{máx}}$  y AUC).

#### Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad, eficacia y farmacocinética de baricitinib en la población pediátrica.

#### Otros factores intrínsecos

El peso corporal, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib. La media de los efectos de los factores intrínsecos sobre los parámetros farmacocinéticos (AUC y  $C_{\text{máx}}$ ) generalmente estuvieron dentro de la variabilidad farmacocinética interindividual de baricitinib. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo a estos factores de los pacientes.

#### **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, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratones, ratas y perros se observaron descensos en linfocitos, eosinófilos y basófilos, así como una depleción linfoide en órganos/tejidos del sistema inmune. Se observaron infecciones oportunistas relacionadas con demodicosis (sarna) en perros a niveles de exposición de aproximadamente 7 veces la exposición en humanos. Se observaron descensos en los parámetros eritrocitarios en ratones, ratas y perros a niveles de exposición de aproximadamente 6 a 36 veces la exposición en humanos. Se observó degeneración de la placa de crecimiento esternal en algunos perros, en una baja incidencia, y también en animales de control, pero con una relación dosis-efecto respecto a la severidad. Actualmente se desconoce si esto es clínicamente relevante.

En estudios de toxicología reproductiva en rata y conejo, se mostró que baricitinib reducía el crecimiento/peso fetal y que producía malformaciones esqueléticas (a exposiciones aproximadamente entre 10 y 39 veces la exposición en humanos, respectivamente). No se observaron reacciones adversas fetales a niveles de exposición 2 veces superiores a la exposición en humanos de acuerdo al AUC.

En un estudio de fertilidad combinado en ratas macho/hembra, baricitinib redujo el rendimiento global de apareamiento (índices más bajos de fertilidad y fecundación). En ratas hembra hubo una disminución en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, aumento de pérdida preimplantación y/o reacciones adversas sobre la supervivencia intrauterina de los embriones. Dado que no hubo efectos sobre la espermatogénesis (evaluado por histopatología) o sobre los parámetros

18/19

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT

Página 18 de 19

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

semen/espermatozoide en ratas macho, la disminución del rendimiento global de apareamiento fue probablemente el resultado de estos efectos sobre las hembras.

Se detectó baricitinib en la leche de ratas lactantes. En un estudio de desarrollo pre y postnatal se observó una disminución del peso de los perros y disminución de la supervivencia postnatal a niveles de exposición de 4 y 21 veces, respectivamente la exposición en humanos.

### CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

### PRESENTACIONES

EZAMBRIS® comprimidos recubiertos de 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Fabricado por:** Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.

**Acondicionado por:** Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

Lilly® y EZAMBRIS® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

**Argentina:** Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. \_\_\_\_\_. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.  
Fecha de última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_.



MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041

CDS31MAY17  
v9.0 (19SEP17)\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina

CUIT 30609703985

Gerencia

Página 19 de 19



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

19/19

[PROYECTO DE ROTULO (BLISTER)]

TA4182

**EZAMBRIS®**  
**BARICITINIB**  
2 mg  
Comprimidos recubiertos

*Logo Lilly*

LOTE  
ELAB.  
VTO.

**Vía de administración: ORAL.**

**ARG:**



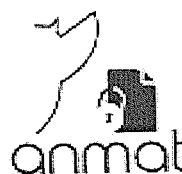
MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041

TA4182 v4.0 (15NOV17)\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina  
CUIT 30609703985  
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



[PROYECTO DE ROTULO (BLISTER)]

TA4479

**EZAMBRIS®**  
**BARICITINIB**  
4 mg  
Comprimidos recubiertos

*Logo Lilly*

LOTE  
ELAB.  
VTO.

**Vía de administración: ORAL.**

**ARG:**



MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041

TA4479 v4.0 (15NOV17)\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina  
CUIT 30609703985  
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



[PROYECTO DE ROTULO (ESTUCHE)]

\*7 comprimidos recubiertos  
(1 blíster de 7 comprimidos recubiertos)

TA4182

**EZAMBRIS®**  
**BARICITINIB**  
2 mg  
Comprimidos recubiertos

Logo Lilly

Venta bajo receta. Industria Estadounidense.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene: Baricitinib 2 mg.

Excipientes: Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p. Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

**Almacenamiento:** Consérvese a temperatura no mayor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Venta con receta médica.**

**Vía de administración:** ORAL.

**Posología:** La que el médico indique. A juicio del facultativo. No exceda la dosis prescrita.

**Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Modo de Uso:** Ver prospecto adjunto.

**Fabricado por:** Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.  
**Acondicionado por:** Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

**Argentina:** Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. \_\_\_\_\_. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.

LOTE  
ELAB.  
VTO.

*\*El mismo texto de rótulo se repite para las presentaciones de 14 (2 blísters de 7 comprimidos recubiertos cada uno) y 28 (4 blísters de 7 comprimidos recubiertos cada uno) comprimidos recubiertos.*



MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041

TA4182 v4.0 (15NOV17)\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina  
CUIT 30609703985  
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

[PROYECTO DE ROTULO (ESTUCHE)]

\*7 comprimidos recubiertos  
(1 blíster de 7 comprimidos recubiertos)

TA4479

**EZAMBRIS®**  
**BARICITINIB**  
4 mg  
Comprimidos recubiertos

Logo Lilly

Venta bajo receta. Industria Estadounidense.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene: Baricitinib 4 mg.

Excipientes: Comprimido: [celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol] c.s.p. Ingredientes mezcla de color: [óxido de hierro, lecitina (soja), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio] c.s.p.

**Almacenamiento:** Consérvese a temperatura no mayor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Venta con receta médica.**

**Vía de administración:** ORAL.

**Posología:** La que el médico indique. A juicio del facultativo. No exceda la dosis prescrita.

**Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Modo de Uso:** Ver prospecto adjunto.

**Fabricado por:** Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – EUA.  
**Acondicionado por:** Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

**Argentina:** Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. \_\_\_\_\_. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.

LOTE  
ELAB.  
VTO.

*\*El mismo texto de rótulo se repite para las presentaciones de 14 (2 blísters de 7 comprimidos recubiertos cada uno) y 28 (4 blísters de 7 comprimidos recubiertos cada uno) comprimidos recubiertos.*



MAURIÑO Marcela Nora  
CUIL 27165197041

TA4479 v4.0 (15NOV17)\_ANMAT



Eli Lilly Interamerica Inc Sucursal  
Argentina  
CUIT 30609703985  
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

4 de enero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 14**

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

**CERTIFICADO N° 58567**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000279-17-7**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
BARICITINIB 2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	649884
BARICITINIB 4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	649897

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





Buenos Aires, 02 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 14**

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

**CERTIFICADO N° 58567**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 8172

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: EZAMBRIS

Nombre Genérico (IFA/s): BARICITINIB

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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 Aisina**  
Aisina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

BARICITINIB 4 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 50 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 132 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2 mg NÚCLEO 1  
COLORANTE ROSA MEZCLA 85G140009 6 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: CAJAS DE CARTON (ESTUCHES) CONTENIENDO, 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 7, 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA37

Acción terapéutica: EZAMBRIS® (baricitinib) es un inhibidor selectivo y reversible

Tel. (+54-11) 4340-0900 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

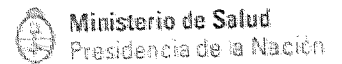
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1103AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

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



de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EZAMBRIS® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. EZAMBRIS® se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY DEL CARIBE, INC.	12.6KM 65TH INFANTRY ROAD	CAROLINA, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY, S.A	AVDA. DE LA INDUSTRIA 30	ALCOBENDAS, MADRID	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY, S.A	AVDA. DE LA INDUSTRIA 30	ALCOBENDAS, MADRID	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	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

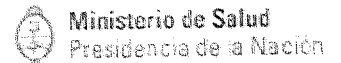
**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

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

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

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





ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA	8649/16	JUANA AZURDUY 1534 4º, 5º Y 6º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA
---	---------	--	--	-----------

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

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

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

Nombre comercial: EZAMBRIS

Nombre Genérico (IFA/s): BARICITINIB

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
BARICITINIB 2 mg

<b>Excipiente (s)</b>
MANITOL 52 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 132 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2 mg NÚCLEO 1 COLORANTE ROSA MEZCLA 85G140008 6 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: CAJAS DE CARTON (ESTUCHES) CONTENIENDO

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

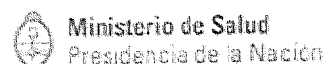
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**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



7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 7, 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA37

Acción terapéutica: EZAMBRIS® (baricitinib) es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EZAMBRIS® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. EZAMBRIS® se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY DEL CARIBE, INC.	12.6 KM 65TH INFANTRY ROAD-CAROLINA, PUERTO RICO		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

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

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY, S.A	AVDA. DE LA INDUSTRIA 30, ALCOBENDAS, MADRID		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LILLY, S.A	AVDA. DE LA INDUSTRIA 30, ALCOBENDAS MADRID		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA	8649/16	JUANA AZURDUY 1534 4º, 5º Y 6º PISO	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

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

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

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

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000279-17-7

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



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

