



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-461-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-44697120-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-44697120-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EZAMBRIS / BARICITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BARICITINIB 2 mg – 4 mg; aprobada por Certificado N° 58.567.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EZAMBRIS / BARICITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BARICITINIB 2 mg – 4 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.567, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-44697120-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.15 11:01:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

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: 2019.01.15 11:02:00 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-457-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-43886375-APN-DESA#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2018-43886375-APN-DESA#ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRUST DISTRIBUTIONS S.A., inscrita en el R.N.E. bajo el N° 00-000879, solicita la inscripción del producto con denominación: Suplemento dietario en polvo para preparar bebida a base de aminoácidos sabor frambuesa, nombre de fantasía: Essential amino energy blue raspberry y marca: ON, a través del Sistema de Información Federal para la Gestión del Control de los Alimentos (SIFeGA) mediante trámite N° 110-17.

Que a través del SIFeGA, con fecha 17 de enero de 2017, se procedió a notificar la observación del trámite a los fines de que el recurrente cumpliera lo requerido, bajo apercibimiento de declarar la caducidad del procedimiento y disponer el archivo de las actuaciones conforme lo establece el artículo 1° inciso e) apartado 9 de la ley 19.549.

Que con fecha 4 de agosto de 2017, se notifica que el expediente de la referencia tiene una intimación de apercibimiento de caducidad, el mismo lleva 60 días paralizado, en los términos del artículo 5° inc. d) del decreto 1759/72 otorgándose carácter de fehaciente de acuerdo al artículo 41 del mismo cuerpo legal.

Que el Instituto Nacional de Alimentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490 de fecha 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Declárase la caducidad del trámite N° 110-17 del Sistema de Información Federal para la Gestión del Control de los alimentos (SIFeGA).

ARTÍCULO 2º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición. Comuníquese al Instituto Nacional de Alimentos a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-43886375-APN-DERA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.15 11:00:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

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
30715117364
Date: 2019.01.15 11:00:50 -0300

Industria Estadounidense

*(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.

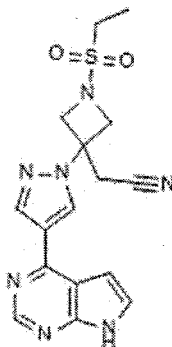
EZAMBRIS® 2 mg

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 C₁₆H₁₇N₇O₂S y el peso molecular es 371,42.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

CDS20NOVI7
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT

página 09 de 121

Juan Sanchez De Bock
APODERADO
EL LILLY INTERAMERICANA INC

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICANA INC

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.

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 ≥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 x 10⁹ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1 x 10⁹ 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

CDS20NOVI7
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT

página 70 de 121

Juan Sánchez Ds B96K
APODERADO
EJECUTIVO MERCADERIA INC

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EJECUTIVO MERCADERIA INC

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 ≥ 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

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18) ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

3/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT

página 71 de 121

Juan Sánchez De Bock
APODERADO
EULILY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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 ≥ 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 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. Antes de iniciar el tratamiento con Ezambris se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

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) ≥ 5 y ≥ 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

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

Juan Sánchez Ds. Soc.
APODERADO
EILILLY INTERAMERICA IN

MARCELA MAURINO
CO DIRECTORA TÉCNICA
EILILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18) ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
4/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 72 de 121

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
Récuento 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
Récuento 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

Embarazo

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18) ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
5/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 75 de 121

Juan Sánchez De Bo
APODERADO
EULILLY INTERAMERICA

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EULILLY INTERAMERICA S.R.L. ARGENTINA

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_(0-∞) de baricitinib sin cambio en su t_{max} o C_{max}. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, 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 inhibidor. 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 realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren

Juan Sánchez Ds Bock
APODERADO
EUI LULY INTERAMERICANA INC

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EUI LULY INTERAMERICANA INC ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
6/19

CDS20NOV17
v1.0 (05SEPI8)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 74 de 121

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 no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser 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 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.

CDS20NOV17
v1.0 (05SEPI8)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
7/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 75 de 121

Juan Sánchez Os Bock
APODERADO
EL ULIX INTERAMERICANA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL ULIX INTERAMERICANA S.C. ARGENTINA

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 ^a	Herpes zóster Herpes simple ^b Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^c	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^c	Aumento de AST ≥3 x LSN ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Investigaciones			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^c

^a Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior).

^b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

^c 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 ≥ 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

Juan Sánchez De Bo
APODERADO
EL LILLY INTERAMÉRICA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
8/19

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 76 de 121

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) ≥ 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 ≥ 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 EZAMBRIS® y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK ≥ 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

Juan Sánchez De Boc
APODERADO
REGLIA Y REPRESENTACIONES

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
DE LÍNEA NEUMOLÓGICA DE SUJ. ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
9/19

CDS20NOV17
v1.0 (05SEPI8)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 77 de 121

transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. 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 1×10^9 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 600×10^9 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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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_{50} de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente.

Juan Sánchez De Bock
APODERADO
EULILY INTERAMERICA INC.

MARGELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILY INTERAMERICA INC. ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
10/19

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 78 de 121

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.

Estudio con vacunas

La influencia de baricitinib sobre la respuesta humoral a vacunas inactivadas se evaluó en 106 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con baricitinib 2 o 4 mg, que recibieron la vacuna inactivada antineumocócica o antitetánica. La mayoría de estos pacientes (n = 94) fueron tratados de forma concomitante con metotrexato. Para la población total, la vacuna antineumocócica produjo una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 68,0% de los pacientes (IC del 95%: 58,4%, 76,2%). Con la vacuna antitetánica se consiguió una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 43,1% de los pacientes (IC del 95%: 34,0%, 52,8%).

Eficacia clínica y seguridad

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT

página 79 de 121

Juan Sánchez De Bock
ABODERADO
EN SU INTERVENCIÓN

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EN SU INTERVENCIÓN

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.

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 ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • EZAMBRIS® 4 mg QD • EZAMBRIS® 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 24 • Función física (HAQ-DI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)
RA-BEAM (52 semanas)	MTX-RI ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • EZAMBRIS® 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI) • Rigidez Matutina de las Articulaciones
RA-BUILD (24 semanas)	cDMARD-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • EZAMBRIS® 4 mg QD • EZAMBRIS® 2 mg QD • Placebo <p>Tratamiento de fondo con cDMARD⁵ a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Rigidez Matutina de las Articulaciones
RA-BEACON (24 semanas)	antiTNF-RI ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • EZAMBRIS® 4 mg QD • EZAMBRIS® 2 mg QD • Placebo <p>Tratamiento de fondo con cDMARD⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración primario: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)

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)

CDS20NOV17
v1.0(05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
12/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 80 de 121

Juan Sánchez De Boc
APDOERADO
EL ALY INTERAMERICANA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL ALY INTERAMERICANA

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

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

³ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 cDMARD; naïve a biológicos

⁴ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 bDMARD (Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico); incluyendo al menos un antiTNF

⁵ Los cDMARD concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, hidroxicloroquina, 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 mejoras 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), hidroxicloroquina (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.

Juan Sánchez De Bock
APODERADO
EULIY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULIY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
13/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 81 de 121

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
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
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%						
ACR50:												
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%						
ACR70:												
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%						
DAS28-PCRus ≤ 3,2:												
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%						
DAS28-VSG ≤ 3,2:												
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%						
SDAI ≤ 3,3:												
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%**

Juan Sánchez-Baek
APODERADO
EU Lilly Interamericana, Inc.

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EU Lilly Interamericana, Inc. ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
14/16

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 82 de 121

Semana 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
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 %						
HAQ-DI Diferencia Mínima Clínicamente Importante (disminución en la puntuación HAQ-DI ≥ 0,30):												
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 aquellos 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 ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 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 ≤ 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 ^a	EZA 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	EZA 2 mg	EZA 4 mg
Índice Total de Sharp modificado, cambio promedio desde el estado basal:									
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***			
Índice de Erosión, cambio promedio desde el estado basal:									
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***			
Índice de Disminución del Espacio Articular, cambio promedio desde el estado basal:									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 85 de 121

Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^b:									
Semana 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semana 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

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

^a Datos de placebo a la semana 52 derivados de la extrapolación lineal

^b Sin progresión se definió como cambio en mTSS ≤ 0

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 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 (HAQ-DI ≥ 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 (CDAI ≤ 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:

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
16/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 84 de 121

Juan Sánchez De Borja
APODERADO
EU, LILLY INTERAMERICA

MARCELA MAURINO
CO. DIRECTORA TÉCNICA
EU, LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

- 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 ($p \leq 0,05$)
- 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_{max} 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_{max} de hasta 18% y un retraso en el t_{max} 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 el 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 puede ser un inhibidor clínicamente relevante del transportador OCT1.

A concentraciones clínicamente relevantes, baricitinib no es un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K.

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_{max} y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces

Juan Sánchez De Boc
APODERADO
EULILLY INTERAMERICANA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 85 de 121

mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoidea en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia Renal

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_{max} 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 ≥ 65 años o ≥ 75 años no tiene efecto sobre la exposición a baricitinib (C_{max} 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_{max}) 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

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
18/19

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
página 86 de 121

Juan Sánchez De Soch
APODERADO
EL LILLY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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 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, 00985 Puerto Rico, EUA.

Acondicionador primario y secundario: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 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. 58.567. 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: / / .


Juan Sánchez De Sock
APODERADO
ELI LILLY INTERAMERICA INC


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT
19/19

IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT
pagina 87 de 121



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-58653953-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-44697120- Prospectos, Certificado N°58.567

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.14 15:03:17 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.14 15:03:44 -03'00'

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

*(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.

COMPOSICIÓNCada 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.

CDS20NOV17
 v1.0 (05SEP18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT

página 88 de 121

Juan Sebastián Oza Sock
 APODERADO
 EDILILY INTERAMERICANO

MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICANA

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 cartílago 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.

CDS20NOV17

v1.0 (05SEP18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT ^{2/5}

IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT
 página 89 de 121

Juan Sánchez De Book
 APODERADO
 ALY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 BUENOS AIRES ARGENTINA

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 período 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 ayudarlo 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, tómelas tan pronto como se acuerde.


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA


Juan Sánchez De Sock
AFO DERMA 14945682-APN-DGA#ANMAT
ELI LILLY INTERAMERICA INC

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT
página 90 de 121

- 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.

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 presentan.

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.

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

Juan Sánchez Ds Bock
APODERADO
ELI LILLY INTERAMERICA INC

IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT 4/5

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
IF-2018-58034803-APN-DERM#ANMAT
página 91 de 121

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

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, 00985 Puerto Rico, EUA.

Acondicionador primario y secundario: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 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. 58.567. 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: / / .


Juan Sánchez De Bock
APODERADO
ELI LILLY INTERAMERICA INC.


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS20NOV17
v1.0 (05SEP18)_ANMAT_Inf.Paciente

-Confidencial-

5/5
IF-2018-44945682-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT
pagina 92 de 121



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-58654803-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-44697120- Información para pacientes, Certificado N°58.567.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.14 15:01:57 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.14 15:05:59 -03'00'