ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TONMYA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para TONMYA.

TONMYA™ (comprimidos sublinguales de clorhidrato de ciclobenzaprina)

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1977

INDICACIONES Y USO

TONMYA está indicado para el tratamiento de la fibromialgia en adultos (1).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de TONMYA es de 5.6 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse (2.1):
  - Dosis inicial: Días 1 a 14, administre 2.8 mg (1 comprimido sublingual), una vez al día, a la hora de acostarse.
  - Dosis objetivo: A partir del día 15, administre 5.6 mg (2 comprimidos sublinguales), una vez al día, a la hora de acostarse.
  - Dosis máxima recomendada: 5.6 mg una vez al día.
- Asegúrese de que la boca esté húmeda con sorbos de agua antes de la administración sublingual (2.4, 5.6, 6.1).
- No lo trague entero, ni lo corte, ni lo triture, ni lo mastique (2.4).
- Pacientes geriátricos: La dosis recomendada es de 2.8 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse (2.2, 8.5).
- Insuficiencia hepática (IH): La dosis recomendada para pacientes con IH leve es de 2.8 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse. Uso no recomendado en pacientes con IH moderada o grave (2.3, 8.6).
- Consulte las instrucciones de administración importantes en la Información de prescripción completa (2.4, 2.5, 2.6).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos sublinguales: 2.8 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina (3).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la ciclobenzaprina o a cualquier componente inactivo de TONMYA (4)
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o dentro de los 14 días posteriores a su suspensión (4)
- Durante la fase de recuperación aguda de un infarto de miocardio y en pacientes con arritmias, trastornos de la conducción o bloqueo cardíaco, o insuficiencia cardíaca congestiva (4)
- Hipertiroidismo (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Toxicidad Embriofetal*: Según los datos obtenidos en animales, TONMYA puede causar defectos del tubo neural si se usa dos semanas antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. Se debe informar a las mujeres con capacidad reproductora sobre el riesgo potencial y recomendarles que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las dos semanas posteriores a la última dosis. (5.1, 8.1, 8.3)
- *Síndrome Serotoninérgico:* Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de ciclobenzaprina en combinación con otros medicamentos. Suspenda de inmediato el tratamiento concomitante con TONMYA y un agente serotoninérgico si se presentan síntomas del síndrome serotoninérgico e inicie un tratamiento sintomático de apoyo. Si el tratamiento concomitante con TONMYA y otros medicamentos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa, especialmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. (5.2)
- *Reacciones Adversas Similares a las de los Antidepresivos Tricíclicos:* Se ha notificado que los ATC producen arritmias, taquicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción que provoca infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los ATC reducen el umbral convulsivo y se asocian a reacciones graves en el SNC. Si se presentan síntomas clínicamente significativos en el SNC, considere suspender el tratamiento con TONMYA. (5.3)
- *Reacciones Adversas Similares a la Atropina:* Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma por cierre angular, presión intraocular elevada, así como en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos. (5.4)
- *Depresión del SNC y riesgo al manejar vehículos motorizados o maquinaria peligrosa:* La monoterapia con TONMYA puede causar depresión del SNC. Aconseje a los pacientes que no manejen vehículos motorizados ni manejen maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza razonable de que la terapia con TONMYA no afectará negativamente su capacidad para realizar dichas actividades. (5.5)
- *Reacciones Adversas en la Mucosa Oral*: En los estudios clínicos, las reacciones adversas en la mucosa oral se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TONMYA que en los pacientes tratados con placebo. Recomiende a los pacientes que se humedezcan la boca con sorbos de agua antes de la administración de TONMYA para reducir el riesgo de alteraciones sensoriales orales (hipoestesia). Considere la suspensión de TONMYA si aparecen reacciones graves. (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥2 % y con mayor incidencia en los pacientes tratados con TONMYA que en los pacientes tratados con placebo): hipoestesia oral, molestias orales, sabor anormal del producto, somnolencia, parestesia oral, dolor bucal, fatiga, sequedad en la boca y aftas (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Tonix Medicines, Inc. llamando al 1-888-869-7633 (1-888-TNXPMED) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o entrando en *www.fda.gov/medwatch*.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- *Inhibidores de la MAO:* Pueden producirse interacciones potencialmente mortales (4, 7).
- *Otros Fármacos serotoninérgicos:* Se ha notificado síndrome serotoninérgico (5.2, 7).
- *Depresores del SNC:* Pueden potenciarse los efectos depresores del SNC del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC (5.5, 7).
- *Tramadol:* Puede aumentar el riesgo de convulsiones (7).
- *Guanetidina:* Puede bloquearse el efecto antihipertensivo (7).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso de TONMYA en pacientes con IH moderada (B en la escala de Child Pugh) o IH grave (C en la escala de Child Pugh) (2.3, 8.6).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA

Revisado: 09/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

2.2 Dosis Recomendada en Pacientes Geriátricos

2.3 Dosis Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Hepática

2.4 Instrucciones de Administración

2.5 Recomendaciones Relativas a una Dosis Omitida

2.6 Prueba para la Detección del Embarazo Previa a la Administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad Embriofetal

5.2 Síndrome Serotoninérgico

5.3 Reacciones Adversas Similares a las de los Antidepresivos Tricíclicos

5.4 Reacciones Adversas Similares a las de la Atropina

5.5 Depresión del SNC y riesgo al conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria peligrosa

5.6 Reacciones Adversas en la Mucosa Oral

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductora

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

8.6 Insuficiencia Hepática

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

9.1 Sustancia Controlada

9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

TONMYA™ está indicado para el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

La dosis recomendada de TONMYA es de 5.6 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse:

- Dosis inicial: Días 1 a 14, administre 2.8 mg (1 comprimido sublingual), una vez al día, a la hora de acostarse.
- Dosis objetivo: A partir del día 15, administre 5.6 mg (2 comprimidos sublinguales), una vez al día, a la hora de acostarse.
- Dosis máxima recomendada: 5.6 mg una vez al día.

2.2 Dosis Recomendada en Pacientes Geriátricos

La dosis de TONMYA recomendada—y la dosis máxima recomendada—para pacientes geriátricos es de 2.8 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

2.3 Dosis Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis de TONMYA recomendada—y la dosis máxima recomendada—para pacientes con insuficiencia hepática leve es de 2.8 mg, administrados por vía sublingual, una vez al día, a la hora de acostarse. No se recomienda el uso de TONMYA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

2.4 Instrucciones de Administración

TONMYA es solo para uso sublingual.

- Adminístrelo después de cepillarse los dientes y de completar el resto de la rutina de higiene bucal, y asegúrese de que la boca y la zona sublingual estén húmedas bebiendo unos sorbos de agua antes de la administración.
- Coloque el/los comprimido(s) sublingual(es) debajo de la lengua hasta que se disuelva(n).
- **No** lo trague entero, ni lo corte, ni lo triture, ni lo mastique.
- Evite comer o beber durante al menos 15 minutos después de que el/los comprimido(s) sublingual(es) se haya(n) disuelto por completo a la hora de acostarse y, preferentemente, evite cualquier bebida caliente, fría o ácida hasta la mañana siguiente.
- Evite hablar durante al menos 5 minutos después de la administración.

2.5 Recomendaciones Relativas a la(s) Dosis Omitida(s)

Si se olvida de tomar la dosis de TONMYA antes de acostarse, tómela a la noche siguiente. No tome una dosis omitida durante el día.

2.6 Prueba para la Detección del Embarazo Previa a la Administración

Se recomienda realizar una prueba para la detección del embarazo en las mujeres con capacidad reproductora antes de iniciar el tratamiento con TONMYA *[consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos sublinguales: 2.8 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina; de color amarillo y forma redonda, con la letra “T” grabada en una de las caras.

4 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la ciclobenzaprina o a cualquier componente inactivo de TONMYA.
  Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como una reacción anafiláctica, urticaria, hinchazón facial y/o de la lengua o prurito. Interrumpa TONMYA si se sospecha una reacción de hipersensibilidad.
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o dentro de los 14 días posteriores a la suspensión del inhibidor de la MAO. Se han comunicado crisis hiperpiréticas, convulsiones y muertes en pacientes que recibieron ciclobenzaprina (o antidepresivos tricíclicos de estructura similar) de forma concomitante con inhibidores de la MAO.
- Durante la fase de recuperación aguda del infarto de miocardio y en pacientes con arritmias, bloqueo cardíaco o trastornos de la conducción, o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipertiroidismo.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad Embriofetal

Según los datos de estudios de reproducción en animales, TONMYA puede aumentar el riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra a una mujer embarazada dos semanas antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. En un estudio sobre el desarrollo embriofetal en conejos, se observaron defectos del tubo neural (arcos vertebrales abiertos y espina bífida oculta) con la dosis materna más alta evaluada, sin que se observara toxicidad materna. Dado que el desarrollo del tubo neural ocurre en las primeras etapas del embarazo, a menudo antes de que se detecte el embarazo, se debe informar a las mujeres con capacidad reproductora sobre el riesgo potencial para el feto y evitar el uso de TONMYA desde dos semanas antes de la concepción y durante todo el primer trimestre del embarazo.

Se debe hacer una prueba para la detección del embarazo antes del inicio del tratamiento con TONMYA para excluir el uso de TONMYA durante el primer trimestre del embarazo.

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TONMYA y durante las dos semanas posteriores a la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.

5.2 Síndrome Serotoninérgico

Se ha informado la aparición de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de la ciclobenzaprina cuando se combina con otros medicamentos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos (ATC), el tramadol, el bupropión, la meperidina, el verapamilo o los inhibidores de la MAO. El uso concomitante de TONMYA con inhibidores de la MAO está contraindicado *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p. ej., confusión, agitación, alucinaciones), inestabilidad autonómica (p. ej., diaforesis, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., temblor, ataxia, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El tratamiento concomitante con TONMYA y un agente serotoninérgico debe interrumpirse de inmediato si se presentan síntomas de síndrome serotoninérgico, y debe iniciarse un tratamiento sintomático de apoyo. Si el tratamiento concomitante con TONMYA y otros medicamentos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa, especialmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

5.3 Reacciones Adversas Similares a las de los Antidepresivos Tricíclicos
La ciclobenzaprina está estructuralmente relacionada con los antidepresivos tricíclicos (ATC).

Se ha notificado que los ATC producen arritmias, taquicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción que provoca infarto de miocardio y accidente cerebrovascular *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

Se han producido algunas de las reacciones graves del sistema nervioso central (SNC) más asociadas a los ATC en estudios a corto plazo con ciclobenzaprina oral. Si se presentan síntomas clínicamente significativos en el SNC, considere suspender el tratamiento con TONMYA.

Se debe tener precaución al administrar ATC a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos, ya que los ATC pueden reducir el umbral convulsivo. Se debe dar seguimiento a los pacientes con antecedentes de convulsiones durante el uso de TCA para detectar la reaparición de convulsiones o un aumento en su frecuencia.

5.4 Reacciones Adversas Similares a las de la Atropina
Debido a su acción similar a la de la atropina, TONMYA debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma por cierre angular o aumento de la presión intraocular, así como en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos.

5.5 Depresión del SNC y riesgo al conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria peligrosa
La monoterapia con TONMYA puede causar depresión del SNC, y el uso concomitante de TONMYA con alcohol, barbitúricos u otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de depresión del SNC *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

Los síntomas de depresión del SNC incluyen somnolencia. Aconseje a los pacientes que no manejen vehículos motorizados ni maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza razonable de que la terapia con TONMYA no afectará negativamente su capacidad para realizar dichas actividades.

5.6 Reacciones Adversas en la Mucosa Oral
Las reacciones adversas en la mucosa oral, que incluyen cambios sensoriales (p. ej., entumecimiento, hormigueo), molestias, dolor, irritación, inflamación y lesiones, se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TONMYA en comparación con el placebo (43 % frente al 8 %) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Las reacciones se produjeron normalmente a los pocos minutos de la administración, y la mayoría se resolvió en un plazo de 60 minutos.

Cinco pacientes experimentaron reacciones adversas graves en la mucosa oral, incluidos cambios sensoriales (parestesia, hipoestesia), inflamación (glositis), dolor bucal y sequedad bucal. Las reacciones adversas más graves de la mucosa oral se resolvieron en los días posteriores a la interrupción de TONMYA y no fue necesario ningún tratamiento.

Recomiende a los pacientes que se humedezcan la boca con sorbos de agua antes de la administración de TONMYA para reducir el riesgo de alteraciones sensoriales orales (hipoestesia). Recomiende a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica cualquier reacción adversa grave en la mucosa oral. Considere la suspensión de TONMYA si aparecen reacciones graves.

6 REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones clínicamente significativas se describen con mayor detalle en otras secciones de este prospecto:

- Toxicidad Embriofetal *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*
- Síndrome Serotoninérgico *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*
- Reacciones Adversas Similares a las de los Antidepresivos Tricíclicos *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*
- Reacciones Adversas Similares a las de la Atropina *[consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]*
- Depresión del SNC *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]*
- Reacciones Adversas en la Mucosa Oral *[consulte Advertencias y Precauciones (5.6)]*

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La seguridad de TONMYA por vía sublingual (14 días de 2.8 mg una vez al día y 5.6 mg una vez al día de allí en más) está respaldada por tres ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo (ensayos 1, 2 y 3) realizados en pacientes adultos con fibromialgia *[consulte Estudios clínicos (14)]*. Un total de 1,182 pacientes completaron al menos 14 semanas de tratamiento diario, incluidos 580 pacientes tratados con TONMYA (14 días de 2.8 mg una vez al día y 5.6 mg una vez al día de allí en más) y 602 pacientes tratados con placebo.

En la tabla 1, se resumen las reacciones adversas más frecuentes de los ensayos 1, 2 y 3 (≥2 % de los pacientes tratados con TONMYA y con una incidencia mayor en los pacientes tratados con TONMYA en comparación con los tratados con placebo).

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas en ≥2 % de los Pacientes Tratados con TONMYA y con una Incidencia Mayor que en Pacientes Tratados con Placebo en Pacientes Adultos con Fibromialgia (Ensayos 1, 2 y 3)

Reacciones Adversas	Placebo (N = 739)	TONMYA (N = 735)
Hipoestesia oral[a]	0.7 %	23 %
Molestias orales[b]	0.7 %	9 %
Sabor anormal del producto	0.7 %	9 %
Somnolencia[c]	2 %	6 %
Parestesia oral[d]	0.4 %	6 %
Dolor bucal[e]	1 %	5 %
Fatiga[f]	2 %	4 %
Sequedad de la boca[g]	2 %	3 %
Aftas	0.5 %	2 %

[a] La hipoestesia oral incluye hipoestesia e hipoestesia dental
[b] Las molestias orales incluyen molestias en la lengua
[c] La somnolencia incluye hipersomnia, letargo y sedación
[d] La parestesia oral incluye parestesia e hiperestesia dental
[e] El dolor bucal incluye glosodinia
[f] La fatiga incluye astenia y letargo
[g] La sequedad de boca incluye sequedad en la garganta

Reacciones Adversas de la Mucosa Oral en los Ensayos 1, 2 y 3
En los Ensayos 1, 2 y 3, el 43 % de los pacientes tratados con TONMYA en comparación con el 8 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron al menos 1 reacción adversa en la mucosa oral emergente del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes en la mucosa bucal incluyeron hipoestesia bucal, sabor anormal del producto, parestesia bucal, molestias en la lengua, molestias bucales, glosodinia, dolor bucal y aftas. La mayoría (82 %) de las reacciones adversas en la mucosa oral comenzaron a los pocos minutos de la administración de la dosis y, de ellas, el 88 % se presentó después de casi todas las dosis. Casi dos tercios duraron menos de 60 minutos. De aproximadamente un tercio de las que duraron más de 60 minutos, el 63 % seguía presente a la mañana siguiente.

Cinco pacientes (0.7 % de los pacientes tratados con TONMYA) experimentaron reacciones adversas graves en la mucosa bucal, como parestesia, glositis, hipoestesia, dolor bucal y sequedad en la boca. La mayoría de las reacciones desaparecieron a los pocos días de interrumpir el tratamiento con TONMYA. Las reacciones adversas en la mucosa oral que llevaron a la suspensión del tratamiento se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TONMYA en comparación con los tratados con placebo (4.5 % frente a 0.5 %).

Reacciones Adversas de Otros Ensayos
En un estudio abierto de seguridad a largo plazo de 40 a 52 semanas de duración (ensayo 4), realizado en una población de pacientes no aprobada que había recibido previamente 5.6 mg de TONMYA una vez al día (dosis máxima recomendada) o placebo, 56 pacientes fueron tratados con 5.6 mg de TONMYA durante al menos 1 año. Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con TONMYA (>5 %) fueron hipoestesia oral (45 %), somnolencia (18 %), sabor anormal del producto (7 %) y parestesia oral (7 %).

En un ensayo abierto de seguridad a largo plazo de 52 semanas en pacientes adultos con fibromialgia que habían recibido previamente 2.8 mg de TONMYA una vez al día (la mitad de la dosis recomendada *[consulte Dosis y administración (2.1)]*) o placebo (ensayo 5), 97 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 1 año con 2.8 mg de TONMYA una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) en los pacientes tratados con TONMYA fueron hipoestesia oral (15 %), fatiga (7 %), sinusitis (7 %) y sabor anormal del producto (6 %).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización
Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o en la experiencia posterior a la comercialización con fármacos con ciclobenzaprina de liberación inmediata (LI), fármacos con ciclobenzaprina de liberación prolongada (LP) o antidepresivos tricíclicos (ATC). Debido a que algunas de estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

En un programa de vigilancia posterior a la comercialización de fármacos con ciclobenzaprina de LI, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron somnolencia, sequedad de la boca y mareos, y las reacciones adversas notificadas en el 1 % al 3 % de los pacientes fueron: fatiga/cansancio, astenia, náuseas, estreñimiento, dispepsia, sabor desagradable, visión borrosa, dolor de cabeza, nerviosismo y confusión.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización con fármacos con ciclobenzaprina de LP o de LI, en estudios clínicos de fármacos con ciclobenzaprina de LI (incidencia <1 %), o en la experiencia posterior a la comercialización con otros antidepresivos tricíclicos (ATC):

El cuerpo en su conjunto: Síncope; malestar general; dolor torácico; edema.
Cardiovasculares: Taquicardia; arritmia; vasodilatación; palpitaciones; hipotensión; hipertensión; infarto de miocardio; bloqueo cardíaco; accidente cerebrovascular.
Digestivas: Vómitos; anorexia; diarrea; dolor gastrointestinal; gastritis; sed; flatulencias; edema de la lengua; alteración de la función hepática y casos raros de hepatitis, ictericia y colestasis; íleo paralítico, decoloración de la lengua; estomatitis; inflamación de las glándulas parótidas.
Endocrinas: Síndrome de secreción inadecuada de ADH.
Hematológicas y Linfáticas: Púrpura; depresión de la médula ósea; leucopenia; eosinofilia; trombocitopenia.
Hipersensibilidad: Anafilaxia; angioedema; prurito; edema facial; urticaria; erupción cutánea.
Metabólicas, nutricionales e inmunitarias: Aumento y disminución de los niveles de azúcar en sangre; aumento o pérdida de peso.
Musculoesqueléticas: Debilidad local; mialgia.
Sistema Nervioso y Psiquiátricas: Crisis convulsivas, ataxia; vértigo; disartria; temblores; hipertonía; convulsiones; fasciculaciones musculares; desorientación; insomnio; estado de ánimo deprimido; sensaciones anormales; ansiedad; agitación; psicosis, pensamientos y sueños anormales; alucinaciones; excitación; parestesia; diplopía; síndrome serotoninérgico; síndrome neuroléptico maligno; disminución o aumento de la libido; marcha anormal; delirios; comportamiento agresivo; paranoia; neuropatía periférica; parálisis de Bell; alteración de los patrones del EEG; síntomas extrapiramidales.
Respiratorias: Disnea.
Cutáneas: Sudoración; fotosensibilización; alopecia.
Órganos de los sentidos: Ageusia; acúfenos.
Urogenitales: Frecuencia y/o retención urinaria; alteración de la micción; dilatación de las vías urinarias; impotencia; hinchazón testicular; ginecomastia; agrandamiento de las mamas; galactorrea.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a su similitud estructural con los ATC, el uso concomitante de TONMYA con:

- Los inhibidores de la MAO puede ser potencialmente mortal *[consulte Contraindicaciones (4)];*
- Alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a estos fármacos;
- Tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones;
- Guanetidina u otros fármacos de acción similar puede bloquear la acción antihipertensiva de estos fármacos.

Se han comunicado casos posteriores a la comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de ciclobenzaprina oral y otros medicamentos, tales como ISRS, IRSN, ATC, tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la MAO *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

- El uso concomitante de TONMYA con inhibidores de la MAO está contraindicado. Si se producen síntomas de síndrome serotoninérgico con el uso de otros fármacos serotoninérgicos, suspenda TONMYA de inmediato.
- Si el tratamiento concomitante con TONMYA y otros fármacos serotoninérgicos (excepto los inhibidores de la MAO) se justifica desde el punto de vista clínico, se recomienda una observación cuidadosa, en especial al aumentar la dosis.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según los datos obtenidos en animales, TONMYA puede causar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada. En conejos, se observó un aumento en la incidencia de defectos del tubo neural (arcos vertebrales abiertos y espina bífida oculta) cuando se trató a conejas preñadas con ciclobenzaprina por vía oral durante la embriogénesis, con una dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 0.2 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] de TONMYA), sin que se observara toxicidad materna. En ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías y una supervivencia con una dosis de ciclobenzaprina de ≥10 mg/kg/día (aproximadamente ≥0.8 veces la DMRH de TONMYA), cuando se administró por vía oral durante la preñez y la lactancia (*consulte Datos*). La escasa cantidad de datos de observación disponibles sobre el uso de la ciclobenzaprina por vía oral durante el embarazo es de calidad insuficiente para determinar el riesgo asociado a TONMYA de defectos congénitos graves, abortos espontáneos o resultados adversos para la madre o el feto. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto derivado de la exposición materna a TONMYA y recomiéndeles que eviten el uso de TONMYA durante las dos semanas previas a la concepción y durante todo el primer trimestre del embarazo.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en mujeres embarazadas con fibromialgia. Todos los embarazos conllevan un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Notifique los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Tonix Medicines, Inc. llamando al 1-888-869-7633 (1-888-TNXPMED).

Datos

Datos en Animales:

La administración oral de ciclobenzaprina a conejos durante la organogénesis, a la dosis materna más alta de 30 mg/kg/día (aproximadamente 0.2 veces la DMRH de 5.6 mg/día de TONMYA sobre la base del AUC) aumentó la incidencia de defectos del tubo neural (arcos vertebrales abiertos y espina bífida oculta) sin que se observara toxicidad materna. El nivel sin efectos sobre el desarrollo embriofetal en conejos fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.05 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] de TONMYA, sobre la base del AUC).

En otro estudio, no se comunicaron efectos adversos embriofetales tras la administración oral de ciclobenzaprina durante la organogénesis a conejos, a dosis maternas de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 0.1 veces la DMRH de TONMYA, sobre la base del AUC estimada).

No se comunicaron efectos adversos embriofetales tras la administración oral de ciclobenzaprina durante la organogénesis a ratas, a dosis maternas de hasta 25 mg/kg/día (aproximadamente 9.2 veces la DMRH de TONMYA, sobre la base del AUC). En ratas, se observó toxicidad materna, caracterizada por una disminución en el aumento de peso corporal, con esta dosis de 25 mg/kg/día.

No se comunicaron efectos adversos embriofetales tras la administración oral de ciclobenzaprina a ratones durante la organogénesis, a dosis maternas de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 17 veces la DMRH de TONMYA, calculada en mg/m^2). Se observó toxicidad materna, caracterizada por una disminución en el aumento de peso corporal, con la dosis más alta probada de 20 mg/kg/día.

En un estudio prenatal y posnatal, en el que se administró ciclobenzaprina por vía oral a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia en dosis maternas de 10 y 20 mg/kg/día (aproximadamente 0.8 y 1.7 veces la DMRH de TONMYA, sobre la base del AUC estimada), se observó una disminución en el peso

corporal y la supervivencia de las crías. Se observó toxicidad materna, caracterizada por una disminución en el aumento de peso corporal, solamente con la dosis más alta probada de 20 mg/kg/día.

En otro estudio prenatal y posnatal, en el que se administró ciclobenzaprina por vía oral a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia, con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.8 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] de TONMYA, sobre la base del AUC), no se comunicaron efectos adversos ni en las madres ni en las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Un pequeño número de casos publicados notifican la transferencia de ciclobenzaprina a la leche materna en cantidades bajas, pero estos datos no se pueden confirmar. No hay datos sobre los efectos de la ciclobenzaprina en lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de tomar TONMYA y cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado derivado de TONMYA o de la afección subyacente de la madre.

8.3 Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductora

Según los datos obtenidos en animales, TONMYA puede causar defectos en los tubos neurales a dosis clínicamente relevantes. Las mujeres con capacidad reproductora deben evitar el uso de TONMYA desde dos semanas antes de la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Prueba para la Detección del Embarazo

Se recomienda que las mujeres con capacidad reproductora se realicen una prueba para la detección del embarazo antes de iniciar el tratamiento con TONMYA.

Anticonceptivos

Mujeres

Se debe recomendar a las pacientes con capacidad reproductora que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TONMYA y durante las dos semanas posteriores a la última dosis.

8.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de TONMYA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico

Del número total de pacientes tratados con TONMYA en los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con fibromialgia (ensayos 1, 2 y 3) *[consulte Estudios clínicos (14)],* ninguno tenía 65 años de edad o más. Los ensayos clínicos de TONMYA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si su respuesta difiere de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Tras la administración de cápsulas de ciclobenzaprina de liberación prolongada, la concentración plasmática y la semivida de la ciclobenzaprina aumentaron considerablemente en los sujetos de 65 años o más, en comparación con aquellos menores de 65 años *[consulte Farmacología Clínica (12.3*)]. Dada la mayor exposición a la ciclobenzaprina en pacientes de 65 años o más, la dosis recomendada de TONMYA para los pacientes de esa edad es de 2.8 mg, una vez al día, al acostarse, inferior a la dosis recomendada en pacientes adultos más jóvenes *[consulte Dosis y Administración (2.2)]*.

8.6 Insuficiencia Hepática

La dosis recomendada de TONMYA en pacientes con insuficiencia hepática (IH) leve (A en la escala de Child-Pugh) es de 2.8 mg, una vez al día, al acostarse, una dosis inferior a la recomendada en pacientes con

función hepática normal *[consulte Dosis y administración (2.2)]*. No se recomienda el uso de TONMYA en pacientes con IH moderada (B en la escala de Child Pugh) o IH grave (C en la escala de Child Pugh).

La exposición a la ciclobenzaprina (AUC) fue mayor en los pacientes con IH leve y moderada, en comparación con los sujetos con función hepática normal *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a TONMYA.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

9.1 Sustancia Controlada

TONMYA contiene ciclobenzaprina, que no es una sustancia controlada.

9.3 Dependencia

Dadas las similitudes farmacológicas entre los ATC, tenga en cuenta los síntomas de abstinencia al interrumpir TONMYA. La interrupción brusca del tratamiento con TONMYA tras una administración prolongada puede provocar náuseas, dolor de cabeza y malestar general. Estos no son indicativos de adicción.

10 SOBREDOSIS

Signos, Síntomas y Complicaciones de la Sobredosis de Ciclobenzaprina

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la sobredosis de ciclobenzaprina son somnolencia y taquicardia.
- Entre los síntomas menos frecuentes de una sobredosis se incluyen temblores, agitación, coma, ataxia, hipertensión, dificultad para hablar, confusión, mareos, náuseas, vómitos y alucinaciones.
- Las manifestaciones de sobredosis poco frecuentes, pero potencialmente graves, que se han comunicado son: paro cardíaco, dolor en el pecho, arritmias cardíacas, hipotensión grave, convulsiones, casos de síndrome neuroléptico maligno y rabdomiólisis, y muerte.

Los cambios en el electrocardiograma, especialmente en el eje o la amplitud del complejo QRS, son indicadores clínicamente significativos de toxicidad por ciclobenzaprina. Otras posibles reacciones adversas por sobredosis de ciclobenzaprina incluyen cualquiera de las reacciones adversas enumeradas en la sección *Reacciones adversas (6)*.

La ingestión de múltiples sustancias (incluido el alcohol) es frecuente en los casos de sobredosis intencional de ciclobenzaprina.

Tratamiento de la Sobredosis de Ciclobenzaprina

Considere comunicarse con la línea de ayuda para casos de intoxicación (1-800-222-1222) o con un toxicólogo médico para obtener recomendaciones adicionales sobre el manejo de una sobredosis.

Los signos y síntomas de toxicidad pueden aparecer rápidamente tras una sobredosis de ciclobenzaprina; por lo tanto, se recomienda un monitoreo hospitalario lo antes posible. Para reducir el riesgo de manifestaciones raras, pero potencialmente graves de sobredosis de ciclobenzaprina, realice un ECG e inicie de inmediato el monitoreo cardíaco. Proteja las vías respiratorias del paciente y coloque una vía intravenosa. Se recomienda mantener al paciente en observación con monitoreo cardíaco y vigilar la presencia de signos de depresión respiratoria o del sistema nervioso central, hipotensión, arritmias cardíacas y/o bloqueos de conducción, así como convulsiones.

El monitoreo de los niveles plasmáticos de ciclobenzaprina no debe servir de guía para el manejo de una sobredosis en el paciente. Probablemente, la diálisis no sirva de nada debido a las bajas concentraciones plasmáticas de ciclobenzaprina.

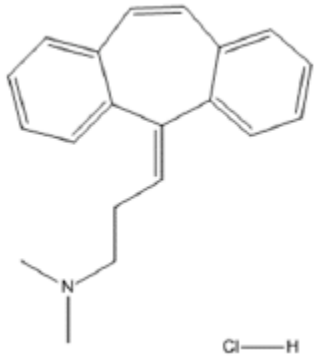
Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares por sobredosis: Una duración máxima del QRS en las derivaciones de las extremidades de 0.1 segundos podría ser el mejor indicador de la gravedad de la sobredosis de ciclobenzaprina.

Se debe iniciar la alcalinización sérica, hasta un pH de 7.45 a 7.55, mediante bicarbonato de sodio intravenoso e hiperventilación (según sea necesario), en pacientes con arritmias y/o ensanchamiento del QRS. No es recomendable que el pH sea superior a 7.6 o que el pCO_2 sea inferior a 20 mmHg. Las arritmias que no responden a la terapia con bicarbonato de sodio o a la hiperventilación pueden responder a la lidocaína o a la fenitoína. Los antiarrítmicos de tipo 1A y 1C (p. ej., quinidina, disopiramida y procainamida) suelen estar contraindicados en caso de sobredosis de ciclobenzaprina.

Tratamiento de las complicaciones por sobredosis en el SNC: En pacientes con depresión del SNC asociada a una sobredosis de ciclobenzaprina, se recomienda la intubación temprana debido al riesgo de un deterioro repentino. Las convulsiones deben controlarse con benzodiazepinas o, si estas no son eficaces, con otros anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína). No se recomienda el uso de la fisostigmina, salvo para tratar síntomas que pongan en riesgo la vida y que no hayan respondido a otros tratamientos, y solo en estrecha consulta con un centro de control de intoxicaciones.

11 DESCRIPCIÓN

El clorhidrato de ciclobenzaprina, USP, es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino, que corresponde a una sal de amina tricíclica: clorhidrato de 1-propanamina, 3-(5H-dibenzo[a,d]cicloheptено-5-ilideno)-N,N-dimetil-. La fórmula molecular es $C_{20}H_{21}N \bullet HCl$ y el peso molecular es de 311.85 g/mol, y tiene un pK de 6.8. Es fácilmente soluble en agua y no depende del pH. El clorhidrato de ciclobenzaprina tiene la siguiente estructura química:



Cada comprimido sublingual contiene 2.8 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina (equivalente a 2.47 mg de ciclobenzaprina) y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, crospovidona (Tipo A), Amarillo D&C N.º 10, fosfato dibásico de potasio, manitol y estearil fumarato de sodio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de la ciclobenzaprina para el tratamiento de la fibromialgia en adultos. En estudios farmacológicos in vitro, la ciclobenzaprina demostró antagonismo funcional frente a los receptores 5-HT_{2A}, α_1-adrenérgicos, H_1-histaminérgicos y M_1-muscarínicos de la acetilcolina. Además, los estudios farmacológicos en animales demostraron una similitud entre los efectos de la ciclobenzaprina y los ATC relacionados estructuralmente, incluyendo el antagonismo de la reserpina, la potenciación de la norepinefrina, potentes efectos anticolinérgicos periféricos y centrales, y la sedación.

12.2 Farmacodinámica
Aún no se han caracterizado por completo la relación exposición-respuesta ni la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica en lo que respecta a la seguridad y la eficacia de la ciclobenzaprina.

12.3 Farmacocinética
Tras la administración sublingual de una dosis única de 2.8 mg y 5.6 mg de TONMYA en sujetos adultos sanos (n = 16), la $C_{máx}$, el $AUC_{0\text{-}tau,}$ y el $AUC_{0\text{-}inf}$ de la ciclobenzaprina aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis.

En un estudio de dosis múltiples con 5.6 mg de TONMYA administrados por vía sublingual una vez al día durante 20 días en sujetos sanos (n = 26), se observó una acumulación de aproximadamente 2.5 veces en la exposición plasmática a la ciclobenzaprina en equilibrio estacionario.

Absorción
La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de ciclobenzaprina ($T_{máx}$) fue de aproximadamente 4.3 horas para las dosis de 2.8 mg y 5.6 mg una vez al día de TONMYA.

Efecto de los alimentos: Se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de los alimentos en sujetos adultos sanos (n = 16) con una dosis única sublingual de 5.6 mg de TONMYA. Cuando se administró TONMYA con alimentos, se observó una disminución de aproximadamente el 10 % en la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en comparación con el estado de ayuno, sin que ello afectara la exposición ($AUC_{0\text{-}\tau}$ y $AUC_{0\text{-}inf}$). Estos cambios no son clínicamente significativos.

Eliminación
TONMYA tiene una semivida de eliminación tras una dosis única de aproximadamente 36 horas (rango de 28 a 59 horas; n = 16).

Metabolismo: La ciclobenzaprina se metaboliza en gran medida. Los citocromos P-450 3A4, 1A2 y, en menor medida, el 2D6 median la N-desmetilación, una de las vías oxidativas del metabolismo de la ciclobenzaprina.

Excreción: La ciclobenzaprina se excreta principalmente en forma de glucurónidos a través de los riñones.

Poblaciones Específicas
Pacientes Geriátricos: Tras la administración de cápsulas de ciclobenzaprina de liberación prolongada, el AUC plasmática de la ciclobenzaprina aumentó en un 40 % y la semivida de la ciclobenzaprina se prolongó en sujetos geriátricos mayores de 65 años en comparación con sujetos adultos más jóvenes de entre 18 y 45 años (50 horas frente a 32 horas, respectivamente). *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].* En este estudio, no se observaron diferencias notables en la $C_{máx}$ ni en el $T_{máx}$.

Insuficiencia Hepática: En un estudio farmacocinético de comprimidos de ciclobenzaprina de liberación inmediata realizado en 15 pacientes con insuficiencia hepática (IH) leve (A en la escala de Child-Pugh) y 1 paciente con IH moderada (B en la escala de Child-Pugh), tanto el AUC como la $C_{máx}$ fueron aproximadamente el doble de los valores observados en sujetos con función hepática normal. Se desconoce la farmacocinética de la ciclobenzaprina en pacientes con IH moderada (solo 1 paciente) e IH grave *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley con ciclobenzaprina oral para evaluar su potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogenicidad de 81 semanas de duración, se observó hemangiosarcoma metastásico en 3 de los 21 ratones machos tratados con una dosis de 10 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 5.6 mg de TONMYA calculada en mg/m^2). En un estudio de carcinogenicidad de 105 semanas de duración, se observó un astrocitoma maligno en 3 de las 50 ratas macho tratadas con 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.3 veces la DMRH, sobre la base del AUC estimada). No se observaron hallazgos tumorales en ratones ni en ratas hembras.

Mutagénesis

La ciclobenzaprina no fue mutagénica ni clastogénica en los siguientes análisis: prueba in vitro de Ames para determinar mutaciones bacterianas, análisis in vitro de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO), análisis in vitro de micronúcleos en células de CHO y análisis in vivo de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Deterioro de la fertilidad

El clorhidrato de ciclobenzaprina, cuando se administró 70 y 14 días antes del apareamiento en ratas macho y hembra, respectivamente, no tuvo efectos sobre la fertilidad ni sobre el rendimiento reproductivo a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 1.1 y 3.8 veces, en machos y hembras respectivamente, la DMRH sobre la base del AUC estimada).

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En un estudio de 67 semanas con ratas a las que se les administró ciclobenzaprina en dosis orales de 10, 20 o 40 mg/kg/día (aproximadamente entre 0.3 y 4.3 veces y entre 1.2 y 12.4 veces, en machos y hembras respectivamente, la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] de 5.6 mg de TONMYA, sobre la base del AUC estimada), se observaron alteraciones en el hígado que consistían en vacuolización de la zona media con lipidosis en los machos y en un aumento del tamaño de los hepatocitos de la zona media y centrolobulares en las hembras. Además, se observaron signos de necrosis coagulativa centrolobular. En los grupos de dosis más altas, estos cambios microscópicos se observaron después de 26 semanas e incluso antes en las ratas que fallecieron antes de las 26 semanas; con las dosis más bajas, estos cambios no se observaron hasta después de 26 semanas.

En un estudio de 26 semanas con monos Cynomolgus que recibieron ciclobenzaprina por vía oral en dosis de 2.5, 5, 10 o 20 mg/kg/día, un mono que recibía 20 mg/kg/día (69 veces la DMRH en mg/m^2) fue sacrificado en la semana 17. La morbilidad de este animal se atribuyó a los hallazgos de pancreatitis crónica, colecistitis, colangitis y necrosis hepática focal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de TONMYA para el tratamiento de la fibromialgia se evaluó en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de dos grupos y grupos paralelos y controlados con placebo (ensayo 1 [NCT04172831], ensayo 2 [NCT04508621] y ensayo 3 [NCT05273749]). En los ensayos, participaron 1,474 pacientes de entre 18 y 65 años (735 pacientes tratados con TONMYA y 739 con placebo) que cumplían los criterios de 2016 del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) para el diagnóstico de la fibromialgia (incluido el dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de las 5 regiones; síntomas que se hubieran mantenido a un nivel similar durante al menos tres meses; y un índice de dolor generalizado (widespread pain index, WPI) ≥7 y una puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (symptom severity scale, SSS) ≥5, O BIEN un WPI entre 4 y 6 y una puntuación en la escala SSS ≥9). En los ensayos, el 95 % de los pacientes eran mujeres; el 83 % de los

pacientes no eran hispanos ni latinos, y el porcentaje de pacientes blancos, negros y asiáticos era del 86 %, el 9 % y el 1 %, respectivamente. La edad media fue de 49 años (rango: 18 a 65 años) y la duración media de la fibromialgia fue de 9 años (rango: 0 a 49 años).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento sublingual antes de acostarse de:

- 2.8 mg de TONMYA por noche durante las primeras 2 semanas y, a continuación, 5.6 mg de TONMYA a partir de la noche del día 15 hasta la semana 14.
- Placebo administrado hasta la semana 14.

El criterio de valoración principal en los tres ensayos fue el cambio, desde el inicio hasta la semana 14, en su promedio semanal de la puntuación de intensidad del dolor en el recuerdo de las últimas 24 horas.

Según la escala de valoración numérica (numeric rating scale, NRS) de 11 puntos (0-10), la puntuación media mínima de dolor inicial requerida para la inscripción en el estudio fue de 4. Al inicio de cada ensayo, los grupos de TONMYA y de placebo presentaban medias similares de los promedios semanales de las puntuaciones diarias de dolor registradas en el diario.

- En los ensayos 1 y 3, TONMYA demostró una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de intensidad del dolor en comparación con el placebo (Tabla 2).
- En el ensayo 2, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (TONMYA menos placebo). Es posible que los resultados de este ensayo no hayan sido generalizables debido a la presencia de factores ajenos a la realización del estudio.

En la Tabla 2, se presenta el cambio medio respecto del valor inicial, según el método de mínimos cuadrados (MC), del promedio semanal de las puntuaciones diarias de intensidad del dolor obtenidas mediante el recuerdo de las últimas 24 horas en la semana 14 en pacientes adultos con fibromialgia, para los grupos de TONMYA y placebo de los ensayos 1 y 3. En la Figura 1, se presenta el cambio medio respecto del valor inicial, según el método de MC, del promedio semanal de las puntuaciones diarias de intensidad del dolor obtenidas mediante el recuerdo de las últimas 24 horas, a lo largo de las semanas del estudio, en pacientes adultos con fibromialgia de los ensayos 1 y 3.

Tabla 2: Criterio de valoración principal de eficacia: Cambio medio desde el inicio en el promedio semanal de las puntuaciones diarias de intensidad del dolor obtenidas mediante el recuerdo de las últimas 24 horas en la semana 14 en pacientes adultos con fibromialgia (ensayos 1 y 3)

	Placebo		TONMYA	
Visita/ Estadísticas	**Valor**	**Cambio desde el inicio**	**Valor**	**Cambio desde el inicio**
Ensayo 1				
Inicio				
N	255		248	
Media (SD)	6.0 (1.08)		6.1 (1.06)	
(Mínimo, Máximo)	(4, 9)		(4, 9)	
Semana 14				
Media según MC (EE)[1]	4.6 (0.12)	-1.5 (0.12)	4.2 (0.12)	-1.9 (0.12)
IC del 95 %[1]	(4.3, 4.8)	(-1.7, -1.3)	(3.9, 4.4)	(-2.1, -1.7)
Diferencia en la media según MC (EE)				-0.4 (0.16)
IC del 95 % para la diferencia en la media según MC				(-0.7, -0.1)
Valor de p para la diferencia				0.010
Ensayo 3				
Inicio				
N	225		231	
Media (SD)	5.9 (1.08)		5.9 (1.05)	
(Mínimo, Máximo)	(4, 9)		(4, 9)	
Semana 14				
Media según MC (EE)[1]	4.7 (0.12)	-1.2 (0.12)	4.1 (0.12)	-1.8 (0.12)
IC del 95 %[1]	(4.5, 5.0)	(-1.4, -0.9)	(3.8, 4.3)	(-2.0, -1.6)
Diferencia en la media según MC (EE)				-0.7 (0.16)[2]
IC del 95 % para la diferencia en la media según MC				(-1.0, -0.3)
Valor de p para la diferencia				<0.001

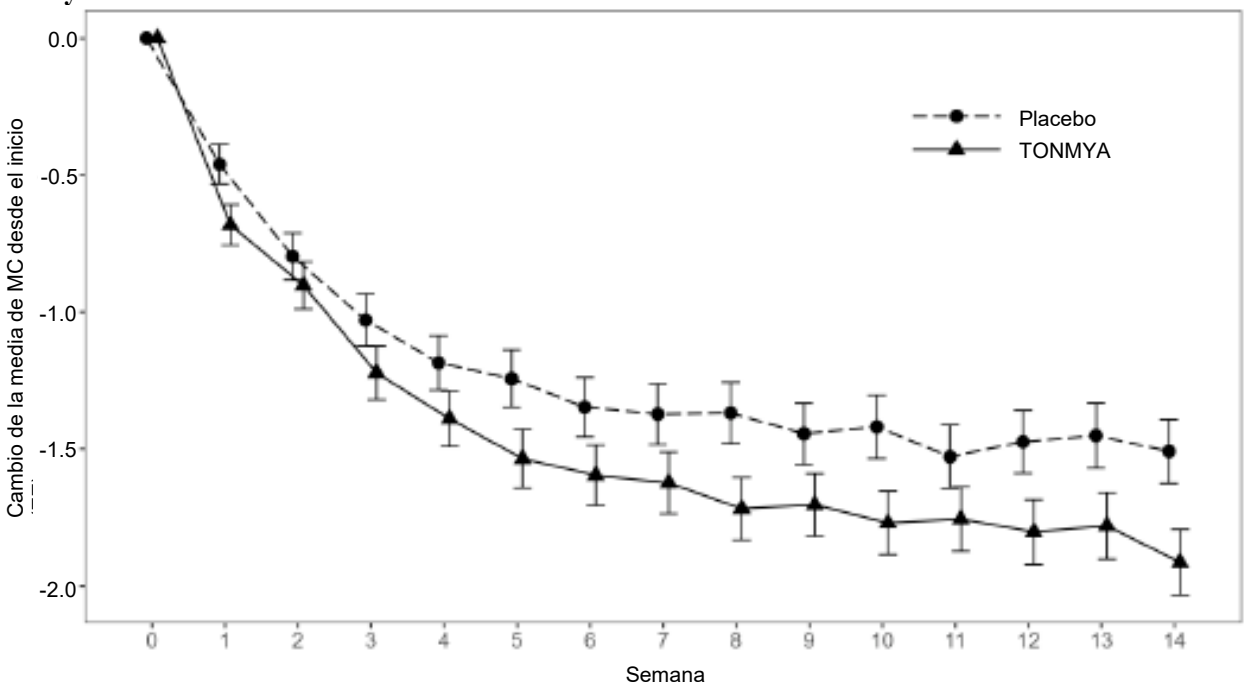
EE = error estándar; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; SD = desviación estándar

[1] Las medias de MC, las diferencias y los intervalos de confianza (IC) se calcularon a partir de un modelo mixto para medidas repetidas con efectos fijos y categóricos de tratamiento, centro, semana del estudio e interacción entre el tratamiento y la semana del estudio, así como con las covariables fijas del valor inicial y las interacciones entre el valor inicial y la semana del estudio. Se utilizó una matriz de covarianza no estructurada.

[2] La diferencia en la media de MC (es decir, -0.7) se debió a un efecto de redondeo: el cambio desde el inicio fue de -1.82 en el grupo de TONMYA y de -1.16 en el grupo de placebo, y la diferencia en la media de MC entre los grupos fue de -0.66.

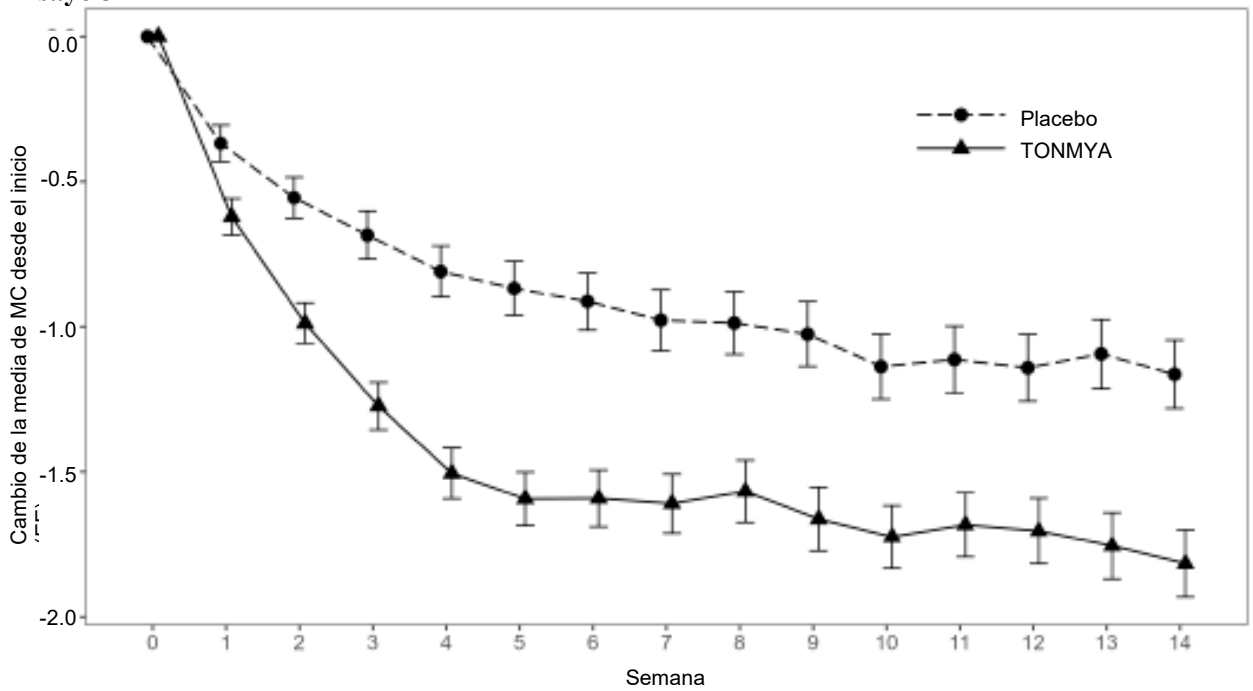
Figura 1 Cambio medio con respecto al valor inicial en el promedio semanal de las puntuaciones diarias de intensidad del dolor obtenidas mediante el recuerdo de las últimas 24 horas con el paso del tiempo en pacientes adultos con fibromialgia (ensayos 1 y 3)

Ensayo 1



Las barras de error representan +/- el error estándar (EE).

Ensayo 3



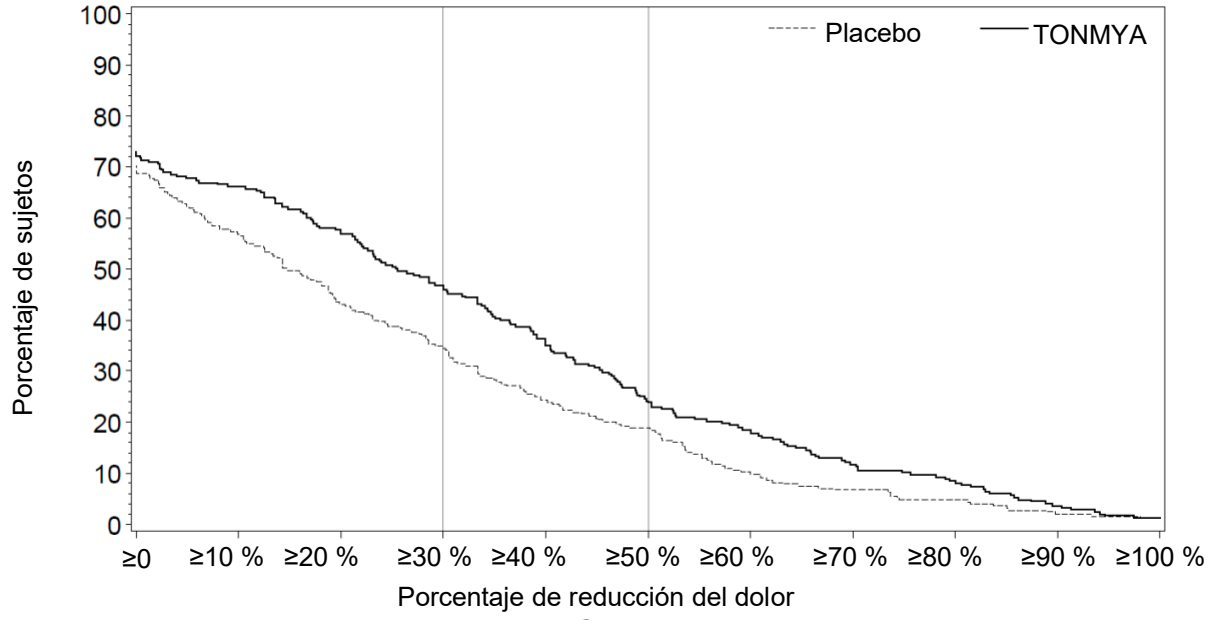
Las barras de error representan +/- el error estándar (EE).

La Figura 2 muestra el porcentaje de pacientes en los ensayos 1 y 3 que lograron varios grados de mejoría en el cambio desde el inicio hasta la semana 14 en los promedios semanales de las puntuaciones diarias de

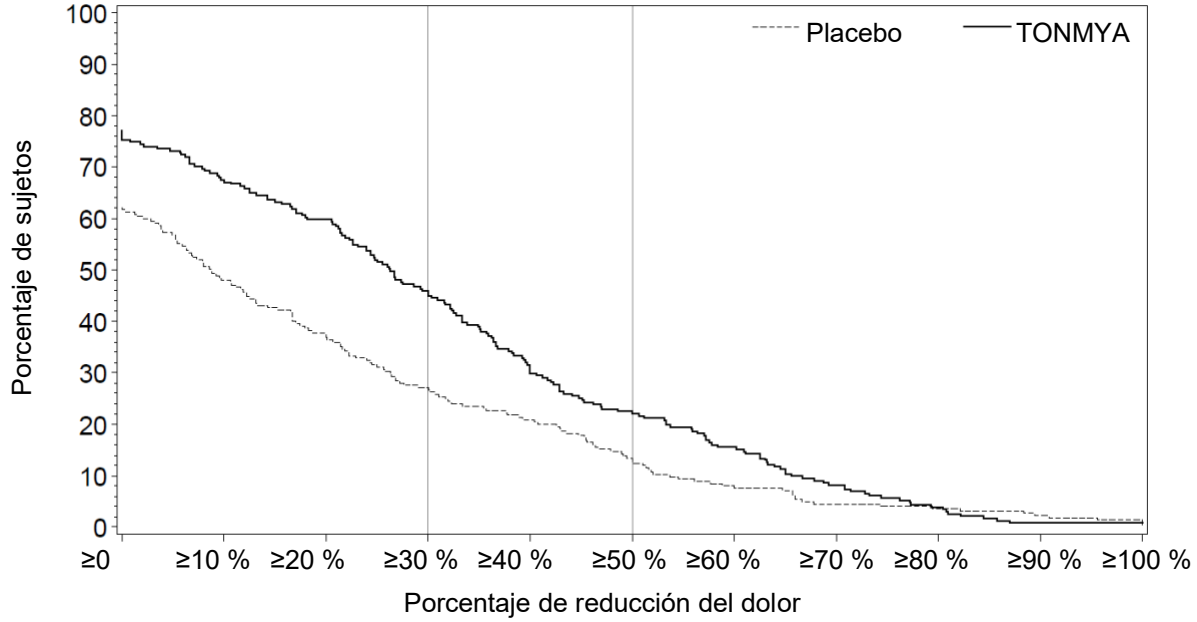
dolor registradas en el diario. Las cifras son acumulativas, por lo que los pacientes cuyo cambio respecto al valor inicial es, por ejemplo, del 50 %, también se incluyen en todos los niveles de mejoría inferiores al 50 %. A los pacientes que no completaron el ensayo, se les asignó una mejoría del 0 %. Por ejemplo, en el ensayo 1 y en el ensayo 3, el porcentaje de pacientes tratados con TONMYA que alcanzaron una mejoría de al menos el 30 % respecto del valor inicial en su promedio semanal de la puntuación de intensidad del dolor en el recuerdo de las últimas 24 horas en la semana 14 fue del 47 % y 46 %, respectivamente.

Figura 2 Pacientes que alcanzaron varios niveles de mejoría en la intensidad del dolor en la semana 14 (ensayo 1 y ensayo 3)

Ensayo 1



Ensayo 3



16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

TONMYA (comprimidos sublinguales de clorhidrato de ciclobenzaprina) se presenta en forma de comprimidos sublinguales de 2.8 mg; son redondos, de color amarillo y llevan grabada una "T" en una de sus caras; se envasan en frascos de polietileno de alta densidad de 30 cc con un tapón de polipropileno a prueba de niños de 28 mm con precinto de inducción. Cada frasco contiene una bobina de poliéster y un cartucho desecante.

- Frasco de 14 unidades NDC [70792-102-14]
- Frasco de 30 unidades NDC [70792-102-30]
- Frasco de 60 unidades NDC [70792-102-60]
- Frasco de 90 unidades NDC [70792-102-90]

16.2 Almacenamiento y manipulación

TONMYA (comprimidos sublinguales de clorhidrato de ciclobenzaprina) debe conservarse a temperatura ambiente controlada (entre 20 °C y 25 °C [68 °F y 77 °F]) según la USP, con desviaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte "Temperatura ambiente controlada según la USP"].

Consérvelo y dispénselo en su envase original, y protéjalo de la humedad. Retire la bobina de poliéster al primer uso y deséchela. Mantenga el cartucho desecante en el frasco durante todo el tiempo de uso.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

- Recomiende a los pacientes que no traguen TONMYA entero, ni lo corten, ni trituren, ni mastiquen.
- Recomiende a los pacientes que se humedezcan la boca con sorbos de agua antes de la administración de TONMYA para reducir el riesgo de entumecimiento bucal.
- Indique a los pacientes que, si se olvidan de tomar una dosis, tomen la próxima dosis a la hora habitual, a la noche siguiente. Los pacientes no deben tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.
- Recomiende a los pacientes que dejen de tomar TONMYA y que avisen de inmediato a su proveedor de atención médica si presentan síntomas de una reacción alérgica, como dificultad para respirar, urticaria, hinchazón de la cara o la lengua, o picazón.
- Indique a los pacientes que no deben tomar TONMYA junto con inhibidores de la MAO ni dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de un inhibidor de la MAO.
- Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de síndrome serotoninérgico asociado al uso concomitante de TONMYA y otros medicamentos, como los ISRS, los IRSN, los ATC, el tramadol, el bupropión, la meperidina, el verapamilo o los inhibidores de la MAO. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]* e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si presentan estos síntomas.
- Aconseje a los pacientes que dejen de tomar TONMYA y que avisen de inmediato a su proveedor de atención médica si presentan síntomas de arritmias o taquicardia.
- Indique a los pacientes que TONMYA puede potenciar los efectos del alcohol que afectan la capacidad funcional. Estos efectos también pueden observarse si se toma TONMYA con otros depresores del SNC.
- Recomiende a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica cualquier reacción adversa grave en la mucosa oral.
- Advierta a los pacientes que no conduzcan vehículos motorizados ni manejen maquinaria peligrosa hasta que exista una certeza razonable de que la terapia con TONMYA no afectará negativamente su capacidad para realizar dichas actividades.
- Indique a los pacientes que tomen TONMYA aproximadamente a la misma hora todas las noches.

- Informe a las pacientes con capacidad reproductora que TONMYA puede causar daños en el feto y que deben comunicarse con sus proveedores de atención médica ante la confirmación o la posibilidad de un embarazo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.
- Recomiende a las pacientes con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TONMYA y durante las dos semanas posteriores a la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.
- Recomiende a las pacientes que hayan estado expuestas a TONMYA durante el embarazo que se pongan en contacto con Tonix Medicines, Inc., llamando al 1-888-869-7633 (1-888-TNXPMED).

Distribuido por:
Tonix Medicines, Inc.
26 Main Street – Suite 101, Chatham, NJ 07928

Fabricado para:
Tonix Pharmaceuticals, Inc.
26 Main Street – Suite 101, Chatham, NJ 07928

Fabricado por:
Almac Pharma Services Limited
Craigavon, Irlanda del Norte BT63 5QD
Reino Unido
y
Almac Pharma Services LLC
2661 Audubon Rd
Audubon, PA 19403-2413, EE. UU.
y
Patheon Inc.
111 Consumers Drive
Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canadá

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
TONMYA™ (ton mye ah)
(comprimidos sublinguales de clorhidrato de ciclobenzaprina)

¿Qué es TONMYA?
TONMYA es un medicamento recetado para tratar la fibromialgia en adultos. No se sabe si TONMYA es seguro y eficaz en niños.

No use TONMYA si:
- es alérgico a la ciclobenzaprina o a cualquiera de los componentes de TONMYA. Consulte el final del folleto Informativo para el Paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de TONMYA.
  Deje de tomar TONMYA y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si tiene síntomas de una reacción alérgica como:
  - dificultad para respirar
  - hinchazón de la cara o la lengua
  - urticaria
  - picazón
- está tomando, o ha dejado de tomar en los últimos 14 días, un medicamento llamado inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO). Consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico para obtener una lista de estos medicamentos, si no está seguro.
- tuvo recientemente un ataque al corazón, tiene problemas del ritmo cardíaco (arritmias) o insuficiencia cardíaca.
- tiene una tiroides hiperactiva (hipertiroidismo).

Hable con su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento si padece alguna de las afecciones mencionadas anteriormente.

Antes de tomar TONMYA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:
- tiene antecedentes de convulsiones.
- tiene problemas para vaciar la vejiga (retención urinaria).
- tiene antecedentes de problemas oculares, incluido glaucoma.
- tiene problemas hepáticos.
- está embarazada o planea quedar embarazada. TONMYA puede dañar a su bebé en gestación. No debe tomar TONMYA si tiene previsto quedar embarazada ni durante el primer trimestre (primeras 12 semanas) del embarazo.
  Mujeres que pueden quedar embarazadas:
  - Su proveedor de atención médica debe realizarle una prueba para la detección del embarazo antes de empezar el tratamiento con TONMYA.
  - Use un método de prevención del embarazo (anticonceptivo) efectivo durante el tratamiento con TONMYA y durante 2 semanas después de la dosis final.
  - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene previsto quedar embarazada, si queda embarazada o si cree que está embarazada durante el tratamiento con TONMYA.
  - Si está expuesta a TONMYA durante el embarazo, comuníquese con Tonix Medicine, Inc. llamando al 1-888-869-7633 (1-888-TNXPMED).
- está amamantando o planea amamantar. TONMYA puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé durante el tratamiento con TONMYA.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta con receta o de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.
En particular, informe a su proveedor de atención médica si toma:
- un medicamento para tratar la depresión, los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, los trastornos psicóticos o del pensamiento
- un medicamento para el dolor llamado tramadol o meperidina
- bupropión
- verapamilo
- medicamentos anticolinérgicos
- barbitúricos u otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (depresores del SNC)
- un medicamento para la presión arterial llamado guanetidina

Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro de si toma alguno de estos medicamentos. Su proveedor de atención médica podrá decirle si es seguro tomar TONMYA con otros medicamentos.
Infórmese sobre los medicamentos que toma. Lleve con usted una lista de sus medicamentos y muéstresela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cuando le receten un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar TONMYA?
- Tome TONMYA exactamente como se lo recete su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le indicará cuánto TONMYA tomar.
- Su proveedor de atención médica podría cambiarle la dosis de TONMYA, de ser necesario.
- Tome TONMYA 1 vez al día a la hora de acostarse, aproximadamente a la misma hora cada noche.
- Tome TONMYA después de cepillarse los dientes y completar el resto de los cuidados bucales.
- La boca y la zona ubicada debajo de la lengua (sublingual) deben estar húmedas cuando tome TONMYA. Beba algunos sorbos de agua antes de tomar TONMYA.

- Coloque la cantidad recetada de comprimido(s) sublingual(es) de TONMYA debajo de la lengua hasta que se disuelva(n).
- **No** trague enteros, corte, triture ni mastique los comprimidos sublinguales de TONMYA.
- Evite comer o beber durante al menos 15 minutos después de que el comprimido sublingual de TONMYA se haya disuelto por completo. Evite cualquier bebida caliente, fría o ácida hasta la mañana.
- Evite hablar durante al menos 5 minutos después de tomar TONMYA.
- Si omite una dosis de TONMYA, tome la siguiente dosis la noche siguiente. No tome una dosis omitida durante el día. No tome 2 dosis para compensar una dosis omitida.
- Si toma demasiado TONMYA, llame a su proveedor de atención médica o a la línea de ayuda para casos de intoxicación al 1-800-222-1222 o acuda inmediatamente al servicio de emergencias del hospital más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tomo TONMYA?

- No debe beber alcohol hasta que sepa cómo le afecta TONMYA. Tomar TONMYA con alcohol u otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central puede enlentecer su pensamiento y sus tiempos de respuesta física, y provocar síntomas como somnolencia.
- No conduzca, opere máquinas ni realice actividades peligrosas hasta estar seguro del efecto que TONMYA produce en usted.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TONMYA?

TONMYA podría causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Síndrome serotoninérgico.** El síndrome serotoninérgico es una afección grave que puede poner en peligro la vida y que se ha producido al utilizar TONMYA junto con otros medicamentos específicos. Acuda inmediatamente al servicio de emergencias del hospital más cercano si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de síndrome serotoninérgico:
  - confusión, agitación, ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones), coma u otros cambios en el estado mental
  - temperatura corporal alta (hipertermia)
  - sacudidas (temblores), problemas de coordinación o espasmos musculares (reflejos hiperactivos)
  - latido cardíaco rápido, presión arterial alta o baja
  - sudoración o fiebre
  - náuseas, vómitos o diarrea
  - rigidez o tirantez muscular
- **TONMYA puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.** Deje de tomar TONMYA y acuda de inmediato al servicio de emergencias del hospital más cercano si experimenta:
  - latidos cardíacos irregulares o anómalos (arritmias)
  - latido cardíaco rápido (taquicardia)
  - mareos
  - sensación de desmayo o aturdimiento
  - dolor o molestias en el pecho
  - falta de aire

Efectos secundarios en la boca. TONMYA puede causar efectos secundarios en el revestimiento del interior de la boca, como entumecimiento, hormigueo, molestias, dolor, irritación, hinchazón (inflamación) y llagas (lesiones). Los efectos secundarios en la boca son frecuentes con TONMYA y, en ocasiones, pueden ser graves. Estos efectos secundarios pueden producirse a los pocos minutos de tomar TONMYA, y la mayoría desaparece en un plazo de 60 minutos. Beba unos sorbos de agua antes de tomar TONMYA para reducir la probabilidad de adormecimiento o disminución de la sensibilidad en la boca. Hable con su proveedor de atención médica de inmediato si presenta lo siguiente:

- dificultad para comer, beber, respirar o tragar
- efectos secundarios que cubren una gran zona de la boca
- dolor en la boca que dificulta realizar sus actividades normales

Los efectos secundarios más frecuentes de TONMYA incluyen:

- disminución de la sensibilidad en la boca
- molestias en la boca
- sabor anormal con TONMYA
- ganas de dormir (somnolencia)
- entumecimiento u hormigueo en la boca
- dolor en la boca
- cansancio
- sequedad de la boca
- llagas en la boca (aftas bucales)

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TONMYA.

Llame a su médico para obtener consejo médico respecto de los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar TONMYA?

- Almacene TONMYA a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- Conserve TONMYA en el frasco original. Proteja de la humedad.
- El frasco de TONMYA contiene un cartucho desecante que ayuda a mantener el medicamento seco (protegerlo de la humedad). Mantenga el cartucho desecante en el frasco.

- El frasco de TONMYA contiene una bobina de poliéster para ayudar a proteger los comprimidos sublinguales durante el transporte. Retire la bobina de poliéster del frasco y tírela después de abrir el frasco por primera vez.
- TONMYA viene en un frasco con cierre de seguridad para niños.

Mantenga TONMYA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TONMYA.

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se enumeran en el folleto informativo para el paciente No tome TONMYA para tratar una afección distinta de aquella para la que se recetó. No les dé TONMYA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre TONMYA escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TONMYA?

Ingrediente activo: clorhidrato de ciclobenzaprina

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, crospovidona (Tipo A), D&C Amarillo N.º 10, fosfato de potasio dibásico, manitol y estearil fumarato sódico.

Distribuido por: Tonix Medicines, Inc., 26 Main Street – Suite 101, Chatham, NJ 07928
Fabricado para: Tonix Pharmaceuticals, Inc., 26 Main Street – Suite 101, Chatham, NJ 07928
Fabricado por: Almac Pharma Services Limited, Craigavon, Irlanda del Norte BT63 5QD, Reino Unido y Almac Pharma Services LLC, 2661 Audubon Rd, Audubon, PA 19403-2413, EE. UU. y Patheon Inc., 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canadá

Para obtener información opcional, visite www.TONMYA.com o llame al 1-888-869-7633 (1-888-TNXPMED).

Esta Información para el Paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Emitido en 09/2025