

BUENOS AIRES, 25 DE ABRIL DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000185-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial GLADIER y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 02/11/2016 11:59:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 02/11/2016 11:59:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 20/10/2016 10:58:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 02/11/2016 11:59:53 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION07.PDF - 27/12/2016 14:25:25 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-00018



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Información para el Paciente

Gladier®

Fingolimod 0,5 mg (como Clorhidrato)

Cápsulas Duras

0.5 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gladier® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Gladier®
3. Cómo usar Gladier®
4. Posibles efectos secundarios
5. Conservación de Gladier®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gladier® y para qué se utiliza

Qué es Gladier®

El principio activo de Gladier® es fingolimod.

Para qué se utiliza Gladier®

Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los

síntomas de un brote pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Gladier®

Gladier® ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal. Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Gladier®

No use Gladier®

- si tiene una **respuesta inmunitaria disminuida** (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una **infección grave activa o una infección crónica activa** como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un **cáncer activo**.
- si tiene **problemas graves del hígado**.
- si es **alérgico** al fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico sin tomar Gladier®.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Gladier®:

- si tiene un **latido cardiaco irregular, anormal**.
- si tiene **síntomas de ritmo cardiaco lento** (p.ej. marco, náuseas, o palpitaciones).
- si tiene **cualquier problema de corazón, vasos sanguíneos bloqueados, ha tenido un ataque de corazón, tiene historia de parada cardiaca o si tiene angina de pecho**.
- si ha **tenido un accidente cerebrovascular**.
- si tiene **insuficiencia cardiaca**.
- si tiene **problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave)**.
- si le han dicho que tiene un **electrocardiograma anómalo**.
- si está **tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardiaco (del corazón) irregular** tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- si está **tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardiaco** (tales como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- si tiene **antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope)**.
- si tiene **pensado vacunarse**.
- si **nunca ha tenido la varicela**.
- si tiene o ha **tenido trastornos u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo** (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si tiene diabetes (que puede causarle problemas en los ojos).
- si tiene **problemas hepáticos**.
- si tiene la **presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos**.
- si tiene **problemas pulmonares graves o «tos del fumador»**.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico antes de tomar Gladier®.**

Ritmo cardiaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares: Al inicio del tratamiento, Gladier® produce una disminución del ritmo cardiaca. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardiaco, o su presión arterial pueda descender. **Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya puede necesitar un tratamiento de forma inmediata.** Gladier® también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardiaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, con controles del pulso y la presión arterial cada hora, después de tomar la primera dosis de Gladier® para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Le deberán hacer un electrocardiograma antes de la primera dosis de Gladier® y tras el periodo de monitorización de 6 horas. Su médico podrá monitorizarle de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del periodo de 6 horas tiene un ritmo cardiaco muy lento o decreciente, o si su electrocardiograma muestra anomalías, necesitará ser monitorizado durante un periodo más extenso (como mínimo 2 horas más y posiblemente durante la noche, hasta que esto se haya resuelto). Lo mismo puede aplicar si está reanudando Gladier® tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomando Gladier® antes de la pausa.

Si tiene, o está en situación de riesgo de tener, latidos irregulares o anómalos, si su electrocardiograma es anómalo, o si tiene una enfermedad cardiaca o insuficiencia cardiaca, puede que Gladier® no sea adecuado para usted.

Si ha sufrido desmayos repentinos en el pasado o disminución del ritmo cardiaco, puede que Gladier® no sea apropiado para usted. Será evaluado por un cardiólogo (especialista del corazón) que le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con Gladier®, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si está tomando otros medicamentos que pueden hacer enlentecer la frecuencia cardiaca, puede que Gladier® no sea adecuado para usted. Es necesario que un cardiólogo le evalúe, y sea quien valore si puede cambiar a medicamentos alternativos que no disminuyan el ritmo cardiaco para permitir el tratamiento con Gladier®. Si el citado cambio es imposible, el cardiólogo le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con Gladier®, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si nunca ha pasado la varicela: Si no ha pasado la varicela, su médico comprobará su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela-zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con Gladier® requiera vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con Gladier® una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones: Gladier® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gladier® (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (los cuales pueden ser síntomas de meningitis), contacte

inmediatamente con su médico. Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico lo antes posible, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

Edema macular: Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, el médico podría solicitar que le hagan una exploración del ojo si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con Gladier®, el médico podría solicitar que le realicen una exploración del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento.

La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. Gladier® puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con Gladier®.

Si tiene **diabetes** o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con Gladier®.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras;
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión;
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática: Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar Gladier®. Gladier® puede afectar la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, orina anormalmente oscura o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, **informe inmediatamente a su médico.**

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con Gladier®, **informe inmediatamente a su médico.**

Durante los primeros doce meses de tratamiento su médico solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener de interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con su hígado.

Presión arterial alta

Como Gladier® produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle su presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares

Gladier® tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con «tos del fumador» tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo

El efecto que se espera del tratamiento con Gladier® es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene de hacerse análisis sanguíneos, informe al médico de que está tomando Gladier®, ya que si no lo hiciera puede que el médico no entendiera los resultados de los análisis. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, su médico confirmará si tiene suficiente glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento con Gladier®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con Gladier®. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Gladier®.

Carcinoma de células basales (CCB)

En pacientes con EM que han sido tratados con Gladier® se han notificado casos de carcinoma de células basales (CCB), un tipo de cáncer de piel. Informe a su médico si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas (pueden ser signos de CCB). Antes de comenzar el tratamiento con Gladier®, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con Gladier®. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

Ancianos

La experiencia en Gladier® en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Niños y adolescentes

Gladier® no debe administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años con EM.

Uso de Gladier® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está usando:

- **Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario**, incluidos otros medicamentos utilizadas para el tratamiento de la EM, como interferón beta, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar Gilenya junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también «No use Gladier®»).
- **Corticosteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- **Vacunas**. Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este periodo de tiempo.

- **Medicamentos que enlentecen el ritmo cardiaco** (por ejemplo los betabloqueantes como el atenolol). El uso de Gladier® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardiaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Gladier®.
- **Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón**, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos, su médico podría descartar el uso de Gladier® debido a que efecto en los latidos irregulares del corazón podría intensificarse.
- **Otros medicamentos:**
 - ✓ inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
 - ✓ carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de eficacia).

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Durante el tratamiento con Gladier® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe evitar quedarse embarazada debido al riesgo de daño en el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con Gladier® y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Gladier®, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

Durante el tratamiento con Gladier® no deberá dar el pecho. Gladier® pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que Gladier® pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de Gladier®. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. Cómo usar Gladier®

El tratamiento con Gladier® será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

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

La dosis es de una cápsula al día. Tome Gladier® una vez al día con un vaso de agua. Puede tomar Gladier® con o sin alimentos.

La toma de Gladier® cada día a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

No exceda la dosis recomendada.

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramero o dimetilfumarato a Gladier® si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener de esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con Gladier®. Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, se requiere una evaluación minuciosa y una discusión con su médico para decidir si Gladier® es adecuado para usted.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Gladier®, consulte con su médico o su farmacéutico.

Si toma más Gladier® del que debe

Si ha tomado más Gladier® de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Gladier®

Si ha estado tomando Gladier® durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando Gladier® durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un periodo de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Gladier®

No deje de tomar Gladier® ni cambie la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

Gladier® permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto. Después de interrumpir el tratamiento con Gladier® podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento con EM.

Si debe reanudar el tratamiento con Gladier® tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitoree en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con Gladier® después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves

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

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares)
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.

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

- Neumonía, con síntomas como la fiebre, tos, dificultad para respirar
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T).

Casos aislados:

- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección fúngica), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Gladier®.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos

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

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Dolor de cabeza

- Diarrea
- Dolor de espalda
- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas
- Tos

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

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título «Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves»)
- Hipertensión (Gladier® puede producir un leve aumento de la presión arterial)

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

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos)
- Humor depresivo
- Náuseas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Alteraciones de los vasos sanguíneos
- Trastornos del sistema nervioso
- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación periférica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, **informe a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente al laboratorio Eczane Pharma a través de:

Tel-Fax: 011-4222-4527/3494/2873

www.eczane.com.ar

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice ningún envase que esté dañado o tiene signos de haber sido manipulado.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gladier®

- El principio activo es fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como clorhidrato).

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: Manitol, Estearato de magnesio, Óxido de hierro Amarillo.

Cápsula Bicolor N°4 (Azorrubina laca aluminica, Azul brillante, Dioxido de titanio, Gelatina).

- Gladier se presenta en envases por 14, 28 y 56 Capsulas duras para el público, y de 280

Capsulas duras para uso Hospitalario únicamente.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes

ECZANE PHARMA

Laprida 43 –CP 1870 - Avellaneda. Buenos Aires Argentina

Tel/Fax: (54-11) 4222-4527/3494/2873/4201-2587

Director Técnico: Farmacéutico José Luis Cambiaso Matrícula Nacion

Elaborado en: Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

anmat

FERNANDEZ RIVEIRA Diego
CUIL 20312703204

Proyecto de prospecto

Gladier®

Fingolimod 0,5 mg (como Clorhidrato)

Cápsulas Duras

0.5 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición Cualitativa-Cuantitativa

Fingolimod 0.5 mg (como Clorhidrato 0.56mg), Manitol 46.5 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Óxido de hierro Amarillo 0.164 mg, Cápsula Bicolor N°4 (Azorrubina laca alumínica, Azul brillante, Dioxido de titanio, Gelatina).

Código ATC: L04AA27

Clasificación Farmacológica: Inmunomodulador

Indicación: Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Mecanismo de Acción

Fingolimod modula los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosina-cinasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indican que fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la esclerosis múltiple

gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con fingolimod aumenta los niveles de factor de neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

Efectos sobre las cifras de células inmunitarias de la sangre. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, la cifra de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. Dicha cifra continúa disminuyendo a lo largo de dos semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de casi 500 células/ul (aproximadamente el 30% de la cifra inicial). En el 18% de los pacientes se han observado mínimos por debajo de 200 células/ul en al menos una ocasión. La cifra baja de linfocitos persiste con la administración diaria crónica.

La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre órganos linfoides, y fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son linfocitos de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la vigilancia inmunitaria periférica. Este subgrupo de linfocitos normalmente no se traslada a órganos linfoides y por ese motivo no es afectado por fingolimod. El número de linfocitos periféricos aumenta unos días después de suspender el tratamiento con fingolimod y la cifra generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el número de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmos cardíacos

Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver reacciones adversas). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las 6 horas después de la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente al valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico

El tratamiento con fingolimod no afecta a las respuestas autónomas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardiaca y la respuesta al ejercicio.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias o de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardiaco. La disminución de la frecuencia cardiaca inducida por fingolimod puede revertirse con atropina, isoproteremol o salmeterol

Potencial de prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo con dosis de 1,25 o 2,5 mg de fingolimod el estado estacionario sobre el intervalo QT, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotropico negativo del fármaco, con un límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ($\leq 13,0$). No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese este absoluto o relativo con respecto al inicio. En los estudios en esclerosis múltiple, no se apreció una prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de la vía aérea medida a través de FEV1 y flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75). Sin embargo, dosis únicas de ≥ 5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de la vía aérea dosis-dependiente. El tratamiento con dosis múltiples de fingolimod, de 0,5; 1,25 ó 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación, la desaturacion de oxígeno con el ejercicio o aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los β -agonistas inhalatorios.

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción:

Fingolimod se absorbe de forma lenta (tmax de 12-16 horas) y considerable (>85%; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%). La ingestión de alimentos no altera la Cmax de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias.

Por consiguiente, Gladier® se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLÓGIA /DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION").

Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 o 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces mayores que la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los eritrocitos, siendo la fracción en células sanguíneas del 86%. La absorción de fingolimod-fosfato en las células sanguíneas es menor (<17%). Fingolimod y fingolimod-fosfato se hallan altamente unidos a proteínas (>99,7%). La insuficiencia renal o hepática no altera la unión a proteínas de fingolimod ni de fingolimod-fosfato. Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200±260 litros.

Un estudio en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis única intravenosa de fingolimod marcado con un isótopo del yodo demostró que fingolimod ingresa en el cerebro. En un estudio realizado en 13 varones enfermos de esclerosis múltiple que recibieron Gladier® 0,5 mg/día en el estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y fingolimod-fosfato) en el semen era más de 10000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

Metabolismo

La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva al metabolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiomero del fingolimod-fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y la consiguiente

degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras administraciones orales únicas (14C)-fingolimod, los principales componentes radiactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), ceramida M29 (8,9%) y ceramida M30 (7,3%)

Eliminación

La depuración sanguínea de fingolimod es de $6,3 \pm 2,3$ L/h y la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6 a 9 días, en promedio. En la fase terminal, las concentraciones sanguíneas del fingolimod-fosfato disminuyen en paralelo con las del fingolimod, y las vidas medias de ambos son similares. Después de una administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan inalterados en la orina, pero son los principales componentes de las heces, con cantidades que representan menos del 2,5% de la dosis en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de fingolimod y de fingolimod-fosfato aumentan de forma aparentemente proporcional a la dosis luego de la administración reiterada de 0,5 mg o 1,25 mg de fingolimod una vez al día.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal grave incrementa la C_{max} y el ABC del fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la C_{max} y el ABC del fingolimod-fosfato en un 25% y un 14% respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos analitos permanece inalterada. No es necesario ajustar La dosis de Gladier® en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 o 5 mg), cuando se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada, y grave, no reveló

cambios en la Cmax de fingolimod, pero si un aumento del ABC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50 % en la insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la Cmax de fingolimod fosfato se redujo en un 22% y el ABC aumento un 38%.

La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición (o destino) de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios indica que no es necesario modificar la dosis de fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B). Fingolimod debe usarse con precaución en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes Pediátricos:

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gladier® en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Gladier® no está indicado para uso pediátrico.

Pacientes geriátricos:

El modo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no será necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Origen étnico

Los efectos del origen étnico en la farmacocinética de fingolimod y de fosfato de fingolimod carecen de importancia clínica.

Sexo

El sexo biológico no ejerce ninguna influencia en la farmacocinética de fingolimod o de fosfato de fingolimod

POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION

Población destinataria en general:

La dosis recomendada de Gladier® es una cápsula de 0,5 mg una vez al día por vía oral, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Al inicio del tratamiento con Gladier® se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del pulso y la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del periodo de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", bradiarritmia).

Por recomendaciones relacionadas con cambiar a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Gladier® (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras") (204).

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el periodo de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gladier®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un examen oftalmológico (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", "Infecciones" y "Edema macular").

Posología en poblaciones especiales:

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Gladier® (ver "Características farmacológicas/ propiedades") en pacientes con disfunción renal.

Alteración hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gladier® en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gladier® ha de utilizarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (Ver "Características

Farmacológicas/Propiedades”)

Pacientes pediátricos:

No está indicado el uso de Gladier® en pacientes pediátricos (ver “Características farmacológicas/Propiedades”)

Pacientes Geriátricos:

Debe emplearse con cuidado en pacientes mayores a 65 años de edad. (ver “Características farmacológicas/Propiedades”)

Origen Étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gladier® según el origen étnico (ver “Características farmacológicas/Propiedades”).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Gladier® según el sexo del individuo (ver “Características farmacológicas/Propiedades”).

Pacientes diabéticos

Gladier® debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (ver “Advertencias” y “Precauciones”)

Contraindicaciones

- Pacientes quienes en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV.
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc≥500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con sustancias anti-arrítmicas de Clase Ia o Clase III

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de Gladier® es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores iniciales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides

(ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES")

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).

Los efectos de Gladier® sobre el sistema inmunitario (ver "Características farmacológicas/propiedades") pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver "Reacciones Adversas"). Por lo tanto, se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia.

Como fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho periodo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento").

Los tratamientos antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la posología y duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración conjunta de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumento la tasa general de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo.

Basándose en estos datos, un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días) se pueden utilizar en combinación con Gladier® (ver "REACCIONES ADVERSAS" e "Interacciones").

Hay que pedir a los pacientes que reciban Gladier® que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de Gladier®, y antes de reanudar el tratamiento, se debe sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

Se han reportado casos aislados de meningitis criptocócica en la post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado. (205)

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Gladier®. Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra la varicela, se sometán a las pruebas de anticuerpos del virus de la

varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con Gladier®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Gladier® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga efecto protector pleno.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver "Reacciones Adversas"), en el 0,5 % de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg principalmente en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gladier® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares (ver "Reacciones Adversas"). No se ha estudiado Gladier® en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen oftalmológico antes de instaurar la terapia con Gladier®, así como de exámenes periódicos durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gladier® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gladier® es necesario considerar los beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gladier® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1). En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gladier® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardiaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardiaca inferior a 40 latidos por minuto (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes con bradicardias eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que se resolvieron durante las

primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento de Gladier ® se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach) en menos del 0,2 % de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod (Gladier ®). Los trastornos de conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post comercialización de Gladier ® se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Por consiguiente al inicio del tratamiento con Gladier ®, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un periodo de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del periodo de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el periodo de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instruir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gladier®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

También se requiere observaciones adicionales hasta que el hallazgo se haya resuelto:

- Si la frecuencia cardiaca, 6 horas después de administrar la dosis, es <45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si el ECG de las 6 horas indica un intervalo $QT \geq 500$ ms, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardiaca, Gladier® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular. Gladier® no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de paro cardiaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o periodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes (ver "CONTRAINDICACIONES").

Dado que el inicio del tratamiento con Gladier® deriva en una disminución de la frecuencia cardiaca, y por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT ($QTc > 470$ ms (mujeres) o > 450 ms varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en un tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 hs con ECG continuo bajo supervisión medica (ver "Interacciones").

El uso de Gladier® en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en el análisis de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

Gladier® no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Gladier® produce una disminución de la frecuencia cardiaca, Gladier® no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con Gladier® es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultaneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardiaca (tales como verapamil, diltiazem, o ivabradina), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gladier® también esta asociado a una ralentización de la frecuencia cardiaca el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gladier® puede asociarse a la bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardiaca, por lo general, el tratamiento con Gladier® no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultaneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Gladier®, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento (ver "Interacciones").

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

Si se suspende el tratamiento con Gladier® por mas de 14 dias, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primer dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción de un dia o mas; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por mas de 7 dias.

Suspensión definitiva del tratamiento

Si se ha tornado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gladier®, es necesario que el medico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinamicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la ultima dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 o 2 meses tras la suspensión del tratamiento. La instauración de otras terapias durante este periodo dará por resultado una exposición concomitante al

figolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gladier® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES:

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento"). Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

Función hepática

Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gladier®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, apoyando una relación con la droga.

Niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gladier®. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gladier® si se confirma una lesión hepática significativa (ver "Función hepática" en "REACCIONES ADVERSAS"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con Gladier®, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Casos raros de Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y en post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento pueda dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Gladier® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladoras:

Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gladier®, la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de re-activación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir, después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá estar disponible para garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) han sido resueltos.

Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetilfumarato

Gladier® puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferón β , Acetato de glatiramer, o Dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunida, se requiere cautela cuando se cambia a los pacientes de estas terapias a Gladier® por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con Gladier®, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Gladier®. La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses siguientes a la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente desde el plasma. Sin un procedimiento de eliminación exagerada, la depuración de teriflunomida desde el plasma puede tardar varios meses y hasta dos años. Un procedimiento de eliminación acelerada se describe en la información del producto teriflunomida.

Alemtuzumab

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en la información de este producto, el inicio de tratamiento con Gladier® luego de alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Gladier® claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

Los antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario.

Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de una terapia corticosteroidea breve (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la frecuencia total de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de Fase III, en comparación con placebo (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" Y "REACCIONES ADVERSAS").

También se debe tener cuidado a la hora de sustituir por Gladier® un medicamento de acción prolongada que afecte al sistema inmunitario, como el natalizumab o la mitoxantrona (ver "Advertencias" y "Precauciones": Tratamiento previo con inmunodepresores").

Cuando fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Debido a la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Gladier® no debe iniciarse en pacientes que reciben betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina) debido a los efectos potenciales aditivos en la frecuencia cardíaca. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver "Advertencias" y "Precauciones")

Durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse (ver "Reacciones Adversas")

Interacciones farmacocinéticas

Fingolimod es metabolizado principalmente por el citocromo humano CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron

que CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de fuerte inducción de CYP3A4.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de la comedicación:

Los estudios de inhibición in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fosfato de fingolimod tienen poca capacidad, o ninguna en absoluta, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11). Así pues, es poco probable que fingolimod o fosfato de fingolimod vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del citocromo P450.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la comedicación:

Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 Y CYP2C9 CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo, de modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP450 o de la ABCB1(P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos in vitro no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de fosfato de fingolimod.

Capacidad de fingolimod y de fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de la comedicación: En base a los datos in vitro, no es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de comedimentos o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipeptidos OATP1B1, OATP1B3) o el polipeptido taurocolato de sodio de co-transporte (NTCP). Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de comedimentos y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), o la P-glicoproteína (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

Anticonceptivos orales:

La administración diaria de 0,5 mg de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. La exposición a fingolimod y a fosfato de fingolimod concordaban con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, pero no cabe esperar que fingolimod altere la exposición a los mismos.

Ciclosporina:

La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través de CYP3A4 y que la inhibición de CYP3A4 es improbable que reduzca el aclaramiento de fingolimod. La

Inhibición potente de los transportadores PgP, MRP2 y OATP-C no afecta al destino de fingolimod.

Ketoconazol:

La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato del fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor), debido a la inhibición de CYP4F2.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem:

La administración de isoproterenol o de atropina no altero la exposición a fosfato de fingolimod o a fingolimod administrado en dosis únicas. Además, la farmacocinética de dosis únicas de fingolimod y de fosfato de fingolimod y la farmacocinética en el estado estacionario del atenolol y el diltiazem permanecieron invariables cuando los dos últimos fármacos se administraron con fingolimod.

Carbamazepina

La coadministración de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el

ABC de fingolimod y fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

Análisis farmacocinético poblacional de interacciones farmacológicas posibles

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no aportó pruebas de que la fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) y carbamazepina (como inductor enzimático potente) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod. Además, las sustancias de prescripción usual que se indican a continuación carecieron de efectos clínicamente importantes ($\leq 20\%$) sobre las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

Fingolimod reduce la cifra de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Gladier®.

Las pruebas de laboratorio que exigen el uso de células mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

Embarazo y lactancia

Debe evitarse el uso de Gladier® en la gestante o gestante potencial, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto (ver "Mujeres en edad de procrear").

Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales, o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular (Ver datos sobre toxicidad preclínica). Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. En la actualidad, no se sabe si se producirán malformaciones cardiovasculares en el ser humano. Se tienen

muy pocos datos sobre el uso de fingolimod durante la gestación. En los ensayos clínicos, se registraron 20 embarazos en pacientes que estaban tomando fingolimod en el momento en que se les diagnosticó el embarazo, pero los datos son demasiado escasos como para sacar conclusiones sobre la inocuidad de Gladier® durante la gestación.

Parto

No se dispone de datos sobre los efectos de fingolimod en el parto.

Lactancia

Fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. Dada la posibilidad de que fingolimod produzca reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben Gladier® no deben amantar a sus bebés.

Mujeres en edad de procrear

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, se debe comunicar a las mujeres en edad de procrear los riesgos graves para el feto y la necesidad de adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento de Gladier®. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo (ver "Advertencias" y "Precauciones"), de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar medidas anticonceptivas durante ese período.

Fecundidad

Los datos de los estudios preclínicos no indican que fingolimod se asocie a un mayor riesgo de menoscabo de la fecundidad (subfertilidad).

Toxicidad en el aparato reproductor masculino

Los datos disponibles no indican que Gladier® se asocie a un mayor riesgo de toxicidad fetal por intermedio del varón.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de perfil de seguridad

La población para análisis de seguridad de Gladier® proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y un ensayo clínico de fase III comparativo con activo, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Gladier® (en dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo de dos años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo :418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo de 2 años de duración efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios las reacciones adversas más graves con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. Entre los acontecimientos adversos descritos con una incidencia superior al 1% que exigieron la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de ALAT (2,2%).

Las reacciones adversas de fingolimod del estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β -1 a , de un año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo, si se toma en consideración la diferente duración de los ensayos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se citan con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son la siguientes:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/10000$)

Muy rara ($< 1/10000$).

Clase principal de órgano, aparato o sistema Termino Preferido	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones	
Infecciones por virus de la gripe	Muy frecuente
Bronquitis	Muy frecuente

Sinusitis	Frecuente
Herpes zoster	Frecuente
Tiña versicolor	Frecuente
Neumonía	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	
Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Mareos	Frecuente
Migraña	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	Raro*
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Astenia	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Dolor de espalda	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eccema	Frecuente
Prurito	Frecuente
Pruebas complementarias	
Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT)	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Tos	Muy frecuente
Disnea	Frecuente
Trastornos oculares	
Visión borrosa	Frecuente
Edema macular	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Leucopenia	Frecuente
Linfopenia	Frecuente

Infecciones

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, la bronquitis, herpes zoster y neumonías resultaron más frecuentes en los pacientes que recibieron Gladier®. Infecciones graves ocurrieron a una tasa del 1,6% en el grupo de fingolimod 0,5 mg versus 1,4% en el grupo placebo.

Ha habido casos fatales muy raros de infecciones por VZV en el contexto del uso concomitante prolongado de corticosteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recaídas de esclerosis múltiples, sin embargo, no se ha establecido en una relación causal entre el tratamiento concomitante y desenlace fatal. La administración conjunta de

un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumento la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

Se han dado casos muy raros de otras infecciones víricas por herpes con desenlace fatal. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con Gladier®.

Infecciones criptocócicas, incluyendo casos aislados de meningitis criptocócica, se han reportado en la post-comercialización (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) y en el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante las primeras 3 o 4 semanas de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros serán asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftalmológico ordinario. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 20% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Gladier® en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gladier®) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gladier® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver "Advertencias" y "Precauciones").

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 o 5 horas después de dicha ingestión, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gladier® 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional.

En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7 % de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón β -1 a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el periodo de observación de seis horas en pacientes tratados con Gladier®. El paciente se recuperó espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización solían ser transitorios, asintomáticos y se resolvían en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos un paciente del grupo 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).

Desde la comercialización de Gladier®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asistoles transitorias y muerte sin causa aparente. La comedicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gladier® es dudosa.

Presión arterial

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes del grupo del placebo.

Función hepática

Un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiples tratados con Gladier®. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gladier® 0,5mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e igual o superior al quíntuple de dicho límite ($\geq 5 \times \text{LSN}$) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Gladier® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT $\geq 5 \times \text{LSN}$ y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Aparato Respiratorio

Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento de fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue del 2,7% para fingolimod 0,5 mg y 1,2% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento. Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios vasculares

En los ensayos clínicos de fase III, se han registrado casos raros de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gladier® (1,25 mg, 5,0

mg de fingolimod). También se han comunicado casos esporádicos de accidentes hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y durante la comercialización de Gladier®. Los casos reportados fueron de naturaleza heterogénea, incluyendo linfomas de células B y células T. La relación con Gladier® es incierta.

Sobredosificación

Voluntarios sanos, toleraron bien las dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg). A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o malestar torácicos, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución de la frecuencia cardíaca suele comenzar en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración.

Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total de carácter transitorio, que se resolvieron espontáneamente (Ver "Advertencias" "Precauciones" y "Reacciones adversas"). En caso de sobredosis en un paciente que recibe Gladier® por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, la cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (ver "Posología/Dosificación- Modo de administración", "Advertencias" y "Precauciones").

Ni a la diálisis ni la plasmáferesis eliminarán el fingolimod del organismo de forma significativa.

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

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

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 - 0800-333-0160

MODO DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar este medicamento en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes

PRESENTACIONES

Blisters de Aluminio/PVC por 14, 28, 56, y 280 Capsulas duras, siendo este último "para uso hospitalario exclusivamente".

ECZANE PHARMA

Laprida 43 -CP B1870CNA - Avellaneda. Buenos Aires. Argentina

Tel/Fax: (54-11) 4222-4527/3494/2873/4201-2587

Director Técnico: José Luis Cambiaso. M.N. N° 10559

Elaborado en: Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego
CUIL 20312703204

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (BLISTER)

GLADIER
FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO) 0.5 MG

Lote:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego
CUIL 20312703204

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
GLADIER**

Fingolimod (como clorhidrato) 0.5mg
Cápsulas Duras

Industria Argentina
Venta bajo receta
Lote
Vencimiento
Código de Barras

Composición Cualitativa-Cuantitativa

Fingolimod 0.5 mg (como Clorhidrato 0.56mg) , Manitol 46.5 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Óxido de hierro Amarillo 0.164 mg. Cápsula Bicolor N°4 (Azorrubina laca aluminica, Azul brillante, Dioxido de titanio, Gelatina).

PRESENTACIONES

Blisters de Aluminio/PVC por 14, 28 , 56, y 280 Capsulas duras, siendo este último "para uso hospitalario exclusivamente".

MODO DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar este medicamento en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA
REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20142631068

ECZANE PHARMA

Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires, Argentina

Tel-Fax: 011-4222-4527/3494/2873

Director Técnico: Farmacéutico José Luis Cambiaso. Mat: 10559

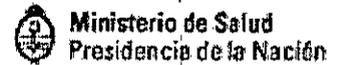
www.eczane.com.ar



CAMBIASO José Luis en Virgilio 844
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego
CUIL 20312703204



26 de abril de 2017

DISPOSICIÓN N° 3964

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

CERTIFICADO N° 58361

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000185-14-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg - CAPSULA DURA

646397



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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

Buenos Aires, 25 DE ABRIL DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 3964

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58361

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GLADIER

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg

Excipiente (s)
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,0024 mg CÁPSULA
AZUL BRILLANTE 0,014 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,492 mg CÁPSULA
GELATINA 34,492 mg CÁPSULA
MANITOL 46,5 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,164 mg POLVO

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 2 BLISTERS

4 BLISTERS

8 BLISTERS

40 BLISTERS

Presentaciones: 14, 28, 56, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA27

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

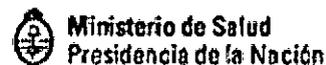
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000185-14-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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