



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

Disposición

Número: DI-2018-3184-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 4 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000178-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000178-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOSIDUS 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 BIOSIDUS 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 BIOMONAR y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOSIDUS S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 12/03/2018 16:22:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 12/03/2018 16:22:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 12/03/2018 16:22:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 12/03/2018 16:22:04.

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 5º.- Establécese que la firma BIOSIDUS S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 12/03/2018 16:22:04 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese 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° 1-0047-2000-000178-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.04.04 10:22:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

BIOMONAR
FINGOLIMOD 0,5 mg
Cápsulas duras

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. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted solamente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando los síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es BIOMONAR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar BIOMONAR
3. Cómo tomar BIOMONAR
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar BIOMONAR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BIOMONAR y para qué se utiliza

Qué es BIOMONAR

Biomonar pertenece a una clase de medicamentos conocidos como «moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1-P)». El principio activo de Biomonar es fingolimod.

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC), especialmente el trabajo del cerebro y la médula espinal. La inflamación que se produce en la esclerosis múltiple destruye la vaina de protección

(denominada mielina) que rodea a los nervios del sistema nervioso central e impide que éstos funcionen correctamente. Este proceso se llama desmielinización.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad. El proceso lesivo del sistema nervioso central se atribuye principalmente a una respuesta anómala del sistema inmunitario del organismo.

Los pacientes con esclerosis múltiple experimentan brotes repetidos de síntomas del sistema nervioso central que son un reflejo de la inflamación que ocurre en dicho sistema. Dichos brotes suelen denominarse ataques, crisis, recaídas o recidivas. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de la sensibilidad, trastornos visuales y problemas del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza la recidiva, pero pueden persistir algunos problemas. Esta forma de la enfermedad se llama «esclerosis múltiple recidivante», «en recaídas y remisiones» o «esclerosis múltiple recidivante-remitente».

Algunas personas aquejadas de esclerosis múltiple recidivante notan un aumento paulatino de síntomas entre 2 recidivas, lo cual es un indicio de una transición hacia otra forma de esclerosis múltiple (llamada forma secundaria progresiva).

Para qué se utiliza BIOMONAR

Biomonar es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra en forma de cápsulas duras.

Biomonar no cura la esclerosis múltiple, pero ayuda a disminuir el número de recidivas y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad)

Cómo funciona BIOMONAR

Biomonar puede alterar la forma en que funciona el sistema inmunológico del cuerpo, y ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que las células responsables de la inflamación lleguen al cerebro. Ello reduce la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Biomonar también puede ejercer un efecto beneficioso directo en algunas células del cerebro (células neurales) que participan en la reparación o la restricción del daño causado por la enfermedad.

En los estudios clínicos, se ha observado que Biomonar disminuye el número de ataques (en poco más de la mitad) y, por ende, el número de recidivas graves y de recidivas que requieren internación, prolonga el período sin recidivas y frena la progresión de la discapacidad (en cerca de un tercio).

Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de Biomonar y la razón por la que se le recetó, consulte con el médico.

2. Lo que usted necesita saber antes de tomar BIOMONAR

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

Tenga un especial cuidado con Biomonar:

- **Antes de iniciar el tratamiento con Biomonar** se le hará un primer electrocardiograma (ECG) con el fin de verificar el estado de su corazón; después de haber tomado la primera dosis de Biomonar, al final del período de observación de 6 horas, se le hará un segundo electrocardiograma.

Permanecerá usted bajo los cuidados de un profesional sanitario, que verificará cada hora su frecuencia cardíaca y su tensión arterial durante un período de 6 horas. En caso de que el trazado de su electrocardiograma muestre anomalías o una frecuencia cardíaca lenta al final del período de observación de 6 horas, quizá haya que prolongar la observación durante más tiempo a cargo de un profesional sanitario, incluso durante la noche si es necesario. Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted esté comenzando de nuevo el tratamiento después de una interrupción en la terapia con Biomonar, dependiendo de la duración de la pausa y cuánto tiempo usted ha estado recibiendo el tratamiento.

Es muy importante que se verifique el estado de su corazón si alguno de los puntos siguientes le aplica a usted. Su médico podría decidir no utilizar Biomonar. Si su médico piensa que Biomonar es bueno para usted, podría consultar primero con un cardiólogo (que es un especialista en enfermedades del corazón). Asimismo, un profesional sanitario podría mantenerlo a usted en observación durante la noche después de la toma de la primera dosis de Biomonar.

Usted no debe tomar Biomonar si:

- Ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV.
- Tiene historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que tenga un marcapaso.
- Intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Si está en tratamiento con sustancias para los latidos irregulares del corazón tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol (ver "Uso de otros medicamentos").

Además informe a su médico antes de tomar Biomonar:

- Si los latidos de su corazón son irregulares, si padece una enfermedad grave del corazón, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos cerebrales; si durante el sueño respira usted con suma dificultad o se le detiene la respiración (apnea del sueño no tratada); si corre el riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco o ya los ha padecido (lo que se denomina prolongación del espacio QTc o del trazado electrocardiográfico). Su médico tal vez decida no administrarle a usted Biomonar si padece uno de estos trastornos.
- Si su corazón late con lentitud; si al principio del tratamiento con Biomonar está tomando medicamentos que reducen la frecuencia de su corazón o si tiene usted antecedentes de pérdida súbita del conocimiento (desmayo). Su médico tal vez decida no administrarle Biomonar o bien pida asesoramiento a un cardiólogo para que éste le sustituya sus medicamentos por otros que no reduzcan la frecuencia cardíaca o quizá decida cómo mantenerlo en observación médica después de que usted tome la primera dosis de Biomonar. Biomonar puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento. También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes. Si su ritmo cardíaco se enlentece después de la primera dosis, podría sentirse mareado o cansado, o podría ser consciente de la lentitud de su frecuencia cardíaca. Si la frecuencia de su corazón se reduce mucho o si le sobreviene una caída de la tensión arterial, podría necesitar usted un tratamiento inmediato. En tal caso, permanecerá usted en observación durante la noche a cargo de un profesional de la salud y el mismo proceso de observación que tuvo lugar tras la primera dosis de Biomonar se aplicará también para la segunda dosis.

Si alguno de los siguientes puntos le aplica a Usted, informe a su médico antes de tomar Biomonar:

- Si Ud. no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela. Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra este virus, y puede decidir vacunarlo si Ud. no tiene los anticuerpos contra este virus. En este caso, Ud. comenzará el tratamiento con Biomonar un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.
- Si su respuesta inmunitaria está debilitada (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen al sistema inmunitario, ver "Uso de otros medicamentos"). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. Biomonar reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones.

Durante el tratamiento con Biomonar (y hasta 2 meses después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y en ocasiones mortales. Si usted cree que ha contraído una infección o tiene fiebre o se siente como si estuviera engripado (o griposo), contacte al médico de inmediato.

- Si tiene pensado recibir una vacuna. Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas ("vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos") durante el tratamiento con Biomonar y hasta 2 meses después de su finalización (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular, ver a continuación), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes. El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con Biomonar y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con Biomonar, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes. Después de comenzar el tratamiento con Biomonar, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen 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 permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). Biomonar puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir durante los primeros 4 meses de tratamiento con Biomonar. Usted tiene más probabilidades de padecer un edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación del ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio los síntomas pueden estar ausentes. Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico podría pedir que le hagan a usted un examen del ojo, particularmente si: el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si parece una mancha ciega (escotoma) en el centro de su campo visual, o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.
- Si tiene problemas de hígado. Biomonar puede afectar la función hepática. Biomonar puede interferir los resultados de las pruebas de la función del hígado (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, la orina anormalmente oscura, o padece náuseas, vómitos y cansancio sin causa aparente, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría llevar a cabo análisis de sangre para vigilar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con Biomonar si su problema hepático es grave.

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de estos síntomas o enfermedades durante el tratamiento con Biomonar.

Una condición llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ha sido comunicado raramente en pacientes con EM tratados con Biomonar. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza severo, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Dígale a su médico si usted experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Biomonar.

Uso de otros medicamentos

Si usted está tomando o ha tomado recientemente los siguientes medicamentos, dígaselo al médico:

- Medicamentos contra los latidos irregulares del corazón, como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol. Si usted toma tales medicamentos, el médico podría descartar el uso de Biomonar debido a un posible efecto aditivo en los latidos irregulares del corazón.
- Medicamentos que aminoran los latidos del corazón como atenolol (denominado betabloqueador o betabloqueante), tales como verapamil, diltiazem o ivabradina (denominados antagonistas del calcio) o digoxina. Su médico puede decidir no administrar Biomonar o puede sugerirle una visita al cardiólogo para cambiar sus medicamentos, debido a un posible efecto aditivo en la reducción de la frecuencia cardíaca durante los primeros días de tratamiento con Biomonar.
- Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, como β -interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, o corticosteroides debido a un posible efecto aditivo en el sistema inmunitario.
- Vacunas. Si usted necesita recibir una vacuna, busque primero el consejo de su médico. Durante el tratamiento con Biomonar y hasta 2 meses después de su finalización, la administración de ciertas vacunas elaboradas con virus vivos (vacunas vivas atenuadas), puede provocar las mismas infecciones que esas mismas vacunas deberían evitar, y es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado. Consulte con su médico.

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, dígaselo al médico, incluso si los ha comprado sin receta.

Toma de Biomonar con alimentos y bebidas Biomonar puede tomarse con o sin alimentos.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

Se tiene escasa experiencia de uso de Biomonar en personas ancianas. Ante la menor duda, consulte con el médico.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Biomonar no debe administrarse a niños y adolescentes y no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad con esclerosis múltiple.

Embarazo y lactancia

Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Biomonar y durante los 2 meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con el médico acerca de los riesgos asociados al uso de Biomonar durante el embarazo y la lactancia, y acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con Biomonar y en los 2 meses posteriores al mismo.

Si usted está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico.

Si usted se queda embarazada durante el tratamiento con Biomonar, dígaselo al médico de inmediato. Ambos decidirán qué es lo mejor para usted y su bebé.

Usted no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Biomonar. Biomonar pasa a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante. Si usted recibe tratamiento con Biomonar, consulte con el médico antes de dar de amamantar a su bebé.

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento, si usted está embarazada o en período de lactancia.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

El médico le dirá si su enfermedad le permite conducir vehículos o utilizar máquinas sin peligro. No cabe esperar que Biomonar afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar BIOMONAR

Tome siempre Biomonar exactamente como su médico le ha dicho.

No sobrepase la dosis recomendada. Su médico podría solicitarle un análisis de sangre y un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento. Su primera dosis de Biomonar será administrada en el consultorio o la clínica de dicho profesional donde será observado por las siguientes 6 horas.

¿Cuánto Biomonar tomar?

La dosis es una cápsula dura al día (0,5 mg de fingolimod).

¿Cómo y cuándo tomar Biomonar?

Tome Biomonar una vez al día con medio vaso de agua. Biomonar puede tomarse con o sin alimentos.

La toma de Biomonar todos los días a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

Duración del tratamiento con Biomonar

No deje de tomar Biomonar ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Biomonar, consulte con el médico.

Si usted toma más Biomonar del que debiera o si ha tomado una primera dosis de Biomonar por error

Si ha tomado muchas cápsulas duras de Biomonar a la vez, o si ha tomado una primera dosis de Biomonar por error, contacte al médico de inmediato.

Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG, y puede decidir monitorearlo durante la noche.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Si olvidó tomar una dosis de Biomonar

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la dosis siguiente en el horario que corresponda.

No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.

Si usted ha tomado Biomonar menos de 2 semanas, y olvida de tomar la dosis de un día, contacte a su médico de inmediato. Su médico puede decidir monitorearlo a usted en el momento de tomar la siguiente dosis.

Si suspende el tratamiento con Biomonar

No deje de tomar Biomonar ni cambie la dosis sin consultar con su médico.

Fingolimod (Biomonar) permanecerá en su organismo hasta 2 meses después de la finalización del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (o cifra de linfocitos)

puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos secundarios descritos en este prospecto.

Si usted es mujer, ver "Embarazo y Lactancia".

Si deja de tomar Biomonar durante un día o más, durante el primer mes de tratamiento con Biomonar, o si deja de tomar Biomonar por más de 2 semanas después del primer mes en tratamiento con Biomonar, el efecto inicial sobre su ritmo cardíaco puede ocurrir nuevamente. Al reiniciar el tratamiento con Biomonar, su médico puede decidir monitorearlo en base a su frecuencia cardíaca y la presión sanguínea cada hora, realizarle los electrocardiogramas, o supervisarlo durante la noche.

4. Posibles efectos secundarios

Como con cualquier medicamento, los pacientes tratados con Biomonar pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Los efectos secundarios pueden ser:

Muy frecuentes: Afectan a más de uno de cada 10 pacientes.

Frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Poco frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Raros: Afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes:

- Bronquitis, con síntomas como tos con flema, dolor de pecho y fiebre.
- Culebrilla (herpes zóster), con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, generalmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas posibles son: fiebre seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón o manchas rojas, con dolor agudo.
- Latido lento del corazón (bradicardia).

Poco frecuentes:

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

Raros:

- Una condición llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas pueden incluir aparición repentina de grave dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios en la visión.

Casos aislados:

- Graves irregularidades en el ritmo cardíaco que es temporal y que vuelve a la normalidad durante el período de observación de 6 horas.

Si usted padece alguno de tales efectos, dígaselo a su médico de inmediato.

Otros efectos secundarios

Muy frecuentes:

- Infección por virus de la gripe, con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos y fiebre.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Análisis de sangre que muestran niveles elevados de enzimas hepáticas.
- Tos.

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, dígaselo a su médico.

Frecuentes:

- Tiña, una infección por hongos en la piel (tiña versicolor).
- Mareos.
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).
- Debilidad.
- Sarpullido con sensación de picazón, enrojecimiento de la piel y quemazón (eccema).
- Picazón en la piel.
- Incremento del nivel de grasas en sangre (triglicéridos).
- Dificultad para respirar.
- Resultados anormales en exámenes de la función pulmonar que aparecen al mes de haber comenzado el tratamiento, permanecen estables luego y revierten al discontinuar el tratamiento.
- Visión borrosa (ver también información sobre edema macular en “¿Que necesita saber antes y mientras toma Biomonar?”).
- Hipertensión arterial. Biomonar puede ocasionar un leve aumento de la tensión arterial.

- Bajo nivel de células blancas de la sangre (linfopenia, leucopenia)

Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, **informe a su médico**.

Si usted experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye otros posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Farmacovigilancia:

Informar cualquier evento adverso a la unidad de Farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.

farmacovigilancia@biosidus.com.ar

5. Cómo almacenar BIOMONAR

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C en su envase original.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de BIOMONAR

Envase conteniendo 14 ó 28 Cápsulas duras de color amarillo con 0,5 mg de Fingolimod.

Los demás componentes son: Núcleo de la cápsula: estearato de magnesio, manitol.

Cápsula dura: Colorante amarillo de Quinolina10, Colorante FD&C Amarillo N°6 6, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Vicrofer SRL – Sta. Rosa 3676, Victoria,

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Argentina.


Última revisión: Enero 2018
ZIMMERMANN Juan Carlos
CUIL 20225317853


Biosidus S.A.
CUIT 30598117094
Directorio



PROYECTO DE PROSPECTO

BIOMONAR FINGOLIMOD 0,5 MG CAPSULAS DURAS

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod clorhidrato *	0,56 mg
Manitol	218,25 mg
Estearato de magnesio	1,19 mg

*Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

La cápsula está compuesta por: Colorante amarillo de Quinolina 0,0756 mg; Colorante FD&C Amarillo N°6 0,0019 mg; Dióxido de titanio 0,1799 mg; Gelatina 62,7426 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunomodulador. Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

Fingolimod 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina -1- fosfato (S1P). Fingolimod es metabolizado por la enzima esfingosinaquinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod-fosfato. A concentraciones nanomolares ínfimas Fingolimod-fosfato se une a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina - 1 - fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores 1, 3 y 5 de la S1P localizados sobre las células neurales del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor de la S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para

emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células proinflamatorias Th17, en el Sistema Nervioso Central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Estudios en animales y los experimentos in vitro indican que Fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso sobre la esclerosis múltiple dada su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y de los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además el tratamiento con Fingolimod aumenta los niveles del factor 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.

Efectos farmacodinámicos

Sistema Inmunitario

Aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos en una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por fingolimod.

Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tienen un fenotipo de memoria y efector, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula en los órganos linfoides no resulta afectada por fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente dentro de los primeros dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del

ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las extrasístoles auriculares, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con la disminución del gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por Fingolimod puede revertirse con atropina, isoproterenol o salmeterol.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La absorción de Fingolimod es lenta (Tmax de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93%.

La ingesta de alimentos no altera la Cmax o la exposición (ABC) de Fingolimod ni de Fingolimod-fosfato, por lo que Fingolimod puede administrarse con independencia del horario de las comidas.

Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial.

Distribución:

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. Fingolimod-fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas, aproximadamente menor al 17%.

Fingolimod y Fingolimod-fosfato se unen fuertemente a proteínas ($>99,7\%$).

La insuficiencia renal o hepática no altera la unión de Fingolimod ni de Fingolimod-fosfato a las proteínas.

Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros. Fingolimod penetra en el cerebro luego de una dosis intravenosa única.

Se observó una cantidad promedio de Fingolimod 10000 veces menor a la dosis oral administrada (0,5 mg) en la eyaculación seminal de pacientes varones con esclerosis múltiple.

Metabolismo:

La biotransformación de Fingolimod en humanos es a través de tres vías: por fosforilación estereoselectiva al enantiómero-(S) farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato; por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente por otras isoenzimas y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos; y por transformación de análogos ceramídicos de Fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Después de la administración oral de [¹⁴C] fingolimod, las sustancias relacionadas a Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23,3%), Fingolimod fosfato (10,3%), y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), el metabolito ceramida M29 (8,9%) y el metabolito ceramida M30 (7,3%).

Eliminación:

El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es 6.3 ± 2.3 l/h. y el promedio de vida media terminal aparente (T_{1/2}) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod-fosfato descienden paralelamente en la fase terminal y las vidas medias de ambos son similares.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod-fosfato no se excretan de forma inalterada por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos de 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod-fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de dosis múltiples de una vez al día de 0,5 mg o 1,25 mg.

Poblaciones especiales

La insuficiencia renal severa 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 necesaria ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la Cmax de fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó en un 12%, 44% y 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 y severa. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la Cmax de Fingolimod-fosfato disminuyó en un 22% y el ABC aumentó en un 38%. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición de Fingolimod y de Fingolimod- fosfato, la magnitud de tales cambios sugiere 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 deberá usarse con precaución en los pacientes que padezcan insuficiencia hepática severa (Child Pugh Clase C).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más, que reflejen una mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Fingolimod en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No está indicado el uso de Fingolimod en pacientes pediátricos.

Origen étnico

Los efectos del origen étnico sobre la farmacocinética de Fingolimod y de Fingolimod-fosfato carecen de importancia clínica.

Sexo

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple.

Posología

Las dosis recomendadas de Fingolimod es de una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día. Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg están asociadas a una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio adicional. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Monitoreo de la primera dosis

El inicio del tratamiento con Fingolimod resulta en una disminución en la frecuencia cardíaca. Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de una hora, y el día 1, el valor mínimo generalmente ocurre en aproximadamente 6 horas aunque, en algunos pacientes, puede observarse hasta 24 horas después de administrada la primera dosis. La primera dosis de Fingolimod deberá administrarse en un ámbito que cuente con los recursos disponibles para atender la bradicardia sintomática. Al inicio del tratamiento con Fingolimod se deberán observar a todos los pacientes durante un período de 6 horas después de administrar la primera dosis, midiéndoles a cada hora el pulso y la presión arterial con el fin de controlar la aparición de síntomas y signos de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, en todos los pacientes se deberá efectuar un electrocardiograma.

Se deberá realizar una observación adicional hasta que el hallazgo se haya resuelto, en las siguientes situaciones:

- La frecuencia cardíaca es menor a 45 pulsaciones por minuto 6 horas después de administrar la dosis.
- La frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis se encuentra en el valor mínimo posterior a la administración (lo cual sugiere que no se ha manifestado aún el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- El electrocardiograma efectuado 6 horas después de administrada la dosis muestra la aparición de un nuevo bloqueo auriculoventricular de segundo grado o superior.

Los estudios clínicos publicados indican que el efecto de Fingolimod sobre la frecuencia cardíaca es máximo luego de la primera dosis pero puede persistir un efecto moderado de 2 a 4 semanas luego de iniciado el tratamiento. Luego la

frecuencia cardíaca retorna a los valores iniciales. Los médicos tratantes deberán estar atentos ante la notificación de síntomas cardíacos.

Si posteriormente a la dosis sobrevienen síntomas relacionados con la bradirritmia se deberá monitorear con electrocardiograma continuo y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se deberá realizar un monitoreo nocturno en algún centro médico y luego de administrar la segunda dosis de Fingolimod, repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó luego de la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod el médico tratante deberá practicar un examen visual. Los pacientes con algunas condiciones preexistentes como enfermedad isquémica del corazón, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo auriculoventricular o bloqueo cardíaco sinusal, pueden tener mala tolerancia a la bradicardia inducida por Fingolimod o experimentar alteraciones serias del ritmo después de recibir la primera dosis de Fingolimod. Antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deberán someterse a una evaluación cardíaca por un médico especializado, y si son tratados con Fingolimod deberán monitorearse con electrocardiograma continuo durante la noche en un centro médico después de recibir la primera dosis. Fingolimod está contraindicado en los pacientes que en los últimos 6 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.

Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con un intervalo QT prolongado (> 450 mseg para los hombres, > 470 mseg para las mujeres) antes de la dosificación o durante el período de observación de 6 horas, o con un riesgo adicional de prolongación del intervalo QT (por ejemplo por Hipopotasemia, Hipomagnesemia, síndrome de QT prolongado congénito), o que reciben terapia concurrente con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsade des pointes (por ejemplo citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deberán ser monitoreados con ECG continuo durante la noche en un centro médico.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardiaco. La posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular deberá ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Los pacientes que no pueden cambiar de medicamento deberán ser monitoreados con ECG continuos durante la noche después de recibir la primera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en pacientes con insuficiencia renal

Fingolimod en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Fingolimod deberá utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Pacientes pediátricos

No está indicado el uso de Fingolimod en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes mayores de 65 años Fingolimod deberá utilizarse con precaución.

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod según el origen étnico.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod según el sexo del paciente.

Pacientes diabéticos

En los pacientes con diabetes mellitus, Fingolimod deberá utilizarse con precaución dado el mayor riesgo de edema macular.

Reinicio después de la discontinuación del tratamiento

Si se discontinúa el tratamiento con Fingolimod por más de 14 días después del primer mes de tratamiento podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el momento de reiniciar el tratamiento. Por lo cual deben tomarse las mismas precauciones de monitoreo de dosis que las que se consideraron para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por un día o más; y durante la tercer y cuarta semana se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que en los últimos 6 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 medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- Hipersensibilidad conocida a fingolimod, o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico central de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20 -30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo reciente (dentro de un período de 6 meses previo al inicio de la terapia o después de la discontinuación del tratamiento previo). Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden incrementar el riesgo de infecciones, alguna de ellas serias e infecciones oportunistas.

Deberá considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Fingolimod si un paciente desarrolla una infección seria, y se evaluarán los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Fingolimod deberá ser demorado en pacientes con infecciones activas severas o crónicas hasta su resolución. Se deberán utilizar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas en los

pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Debido a que la eliminación de fingolimod puede tardar hasta dos meses después de la discontinuación definitiva del tratamiento, se deberá continuar el monitoreo para detectar signos de infección durante dicho período. Se deberá instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a un médico, siendo las más frecuentemente observadas la bronquitis, el herpes zoster, la gripe, la sinusitis y la neumonía.

Los pacientes con síntomas y signos de meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata y en caso de que la meningitis criptocócica sea diagnosticada, deberá iniciarse el tratamiento apropiado.

Se deberá instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a sus médicos tratantes. Si el paciente contrae una infección severa se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Fingolimod, y antes de reanudarlo se deberán evaluar los riesgos y los beneficios.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe hacerse una determinación de anticuerpos para el virus varicela zoster (VVZ) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VVZ.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe considerarse la vacunación de los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, en quienes el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir el efecto protector pleno de la vacunación.

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingolimod desde la autorización de comercialización. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que normalmente solo se produce en pacientes inmunocomprometidos y que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han reportado casos LMP luego de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque la relación exacta con la duración del tratamiento es desconocida. Han ocurrido casos adicionales de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab, el cual tiene una asociación conocida con LMP.

Los médicos tratantes deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de PML. Los signos de PML pueden ser evidentes en la MRI antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la PML son diversos, progresan de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, visión distorsionada y cambios en el pensamiento, memoria y orientación llevando a confusión y cambios de personalidad. Si se sospecha de PML, el tratamiento con Fingolimod deberá discontinuarse hasta que la sospecha de PML se haya excluido.

Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de Fingolimod.

Edema macular

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deberá realizar un examen de fondo de ojos incluyendo la mácula en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Por consiguiente, se aconseja realizar un examen visual previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia de con Fingolimod los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula. Estos estudios clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular.

Los síntomas de edema macular incluyen visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El edema macular se resolvió generalmente en forma parcial o total con o sin tratamiento después de discontinuar el medicamento.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de discontinuar o no la terapia con Fingolimod es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. La incidencia de edema macular es también mayor en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. No se ha estudiado a Fingolimod en pacientes afectados con esclerosis múltiple y diabetes mellitus en forma concomitante. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen visual antes de administrar la terapia con Fingolimod, a los 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento, así como también realizar exámenes periódicos durante la misma.

Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares

Teniendo en cuenta el riesgo de bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Fingolimod

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza alrededor

de una hora después de administrar la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas en el primer día (día 1), luego regresa al valor inicial dentro de las 8 a 10 horas posteriores a la dosis. La variación fisiológica diurna genera un segundo período de disminución de la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes la disminución de la frecuencia cardíaca en el segundo período es más pronunciada que la observada en las primeras 6 horas. En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Fingolimod 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto.

Después de la segunda dosis puede ocurrir una disminución de la frecuencia cardíaca en comparación con la frecuencia observada antes de la segunda dosis, pero este cambio tiene una magnitud menor a la observada luego de la primera dosis. Con dosis continuas, la frecuencia cardíaca regresa a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico.

Bloqueos auriculoventriculares

El inicio del tratamiento con Fingolimod ha sido asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular

Las alteraciones de la conducción normalmente son transitorias, asintomáticas y se resuelven dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, pero ocasionalmente se requiere tratamiento con atropina o isoproterenol.

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

También se requiere realizar 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 de la dosis (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- 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 después de administrar la primera dosis indica un intervalo QTc \geq 500 mseg, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Reinicio del tratamiento después de la discontinuación

Si se discontinúa el tratamiento con Fingolimod por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, se podrían volver a observar los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular al reiniciar el tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) como las que se tomaron para la dosis inicial. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de un día o más. Durante las semanas 3 y 4, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de más de 7 días.

Discontinuación definitiva del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Fingolimod, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución del recuento de linfocitos, hasta dos meses después de administrarse la última dosis. El recuento de linfocitos suele normalizarse en el transcurso de 1 o 2 meses tras la discontinuación del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este período dará por resultado una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunosupresores inmediatamente después de discontinuar el tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES

Vacunas

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacuna. Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Fingolimod y hasta dos meses después de la suspensión del mismo. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas durante y por dos meses después del tratamiento con Fingolimod debido al riesgo de infección.

Función hepática

Se ha informado el aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod.

Los niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Fingolimod. 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 Fingolimod si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa. La exposición de Fingolimod es doble en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, se deberá monitorear a los pacientes ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor. Se deberá actuar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Función renal

El nivel sanguíneo de algunos metabolitos de Fingolimod en sangre aumentó en pacientes con insuficiencia renal severa. No se exploró en su totalidad la toxicidad de estos metabolitos. No se evaluó el nivel sanguíneo de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han informado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con dosis de 0,5 mg, en estudios clínicos publicados y en el contexto posterior a la comercialización. Los síntomas informados 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 puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Fingolimod debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad por Fingolimod, deberá considerarse la vida media y el modo de acción de la otra terapia con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) para garantizar que cualquier efecto inmune de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) haya sido resuelto

Interferón beta, acetato de glatiramer o dimetil fumarato

En general, se puede iniciar el tratamiento con Fingolimod inmediatamente después de la discontinuación del interferón beta, del acetato de glatiramer o del dimetil fumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se les sustituye a los pacientes estas terapias por Fingolimod por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para iniciar la terapia con Fingolimod, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Fingolimod.

La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses después de la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del 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 Fingolimod luego del tratamiento con alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Fingolimod claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas

El carcinoma de células basales (BCC) y otras neoplasias cutáneas han sido informados en pacientes que reciben Fingolimod. Se justifica la vigilancia del BCC y de

otras neoplasias cutáneas.

Interacciones

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han sido asociados con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod ocasiona una disminución en la frecuencia cardiaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes tratados 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 con ECG continuos durante la noche en un centro médico.

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se espera que las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluyendo los corticosteroides) incrementen el riesgo de inmunosupresión por lo que deberán coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos sobre 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 administración concomitante de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, por Fingolimod.

Medicamentos que retardan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo betabloqueantes o diltiazem)

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem o verapamilo o digoxina o ivabradina). Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod está también asociado con una disminución de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia severa o bloqueo del corazón. Si se considera el tratamiento

con Fingolimod, se deberá obtener asesoramiento de un cardiólogo respecto a la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o un monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento, que incluya el monitoreo continuo durante las 24 horas después de administrarse la primera dosis.

Fingolimod es eliminado principalmente a través del citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente de otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de una fuerte inducción del CYP3A4.

Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de medicamentos concomitantes:

Los estudios in vitro de inhibición que utilizan microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fingolimod-fosfato tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 [fingolimod solo]). Así pues, es poco probable que fingolimod y fingolimod-fosfato reduzcan la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del CYP.

Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de medicamentos concomitantes:

Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el mRNA del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el mRNA, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP y ni de la ABCB1 con respecto al control de vehículo.

De modo que no cabe esperar ninguna inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP 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 fingolimod-fosfato.

Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inhibir el transporte activo de medicamentos concomitantes:

En base a los datos in vitro, no se espera que fingolimod o fingolimod-fosfato inhiban la absorción de medicamentos concomitantes y/o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3), o el polipéptido taurocolato de sodio de co-transporte (NTCP). Tampoco se espera que inhiban la expulsión de medicamentos concomitantes 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 la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), o la P- glicoproteína (Pgp) 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 fingolimod-fosfato concordaba con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, sin embargo no se espera 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, y 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 del CYP3A4, y es improbable que la inhibición de CYP3A4 reduzca la depuración de fingolimod.

La inhibición potente de los transportadores P-gp, MRP2 y OATP1B1 no afecta la disposición de fingolimod.

Ketoconazol

Los niveles en sangre de fingolimod y fingolimod-fosfato se incrementaron en 1,7 veces cuando se los utiliza con ketoconazol en forma concomitante. Los pacientes que utilizan Fingolimod y ketoconazol sistémico de forma concomitante deben ser monitoreados ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

La administración concomitante de isoproterenol o de atropina no alteró la exposición al Fingolimod o al fingolimod-fosfato administrado en dosis únicas. Asimismo, la farmacocinética de dosis únicas de fingolimod y de fingolimod-fosfato y la farmacocinética en el estado estacionario del atenolol y de diltiazem permanecieron invariables cuando los dos últimos fármacos se administraron con fingolimod.

Carbamazepina

La administración concomitante de carbamazepina (un inductor fuerte de la enzima CYP450) 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 AUC de fingolimod y de fingolimod-

fosfato, disminuyendo ambos en un 40% aproximadamente. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Otros inductores fuertes de la enzima CYP450, por ejemplo rifampicina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de fingolimod-fosfato. Se desconoce el impacto clínico de esta potencial disminución.

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

No existen pruebas de que fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fingolimod-fosfato. 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 fingolimod-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

Dado que fingolimod reduce el recuento de linfocitos en sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, no es posible utilizar el recuento de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Fingolimod.

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

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

Embarazo

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la función reproductora en ratas han demostrado que Fingolimod fue teratógeno a partir de dosis correspondientes al doble de la exposición que se alcanza en el ser humano con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los estudios publicados en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular.

Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis.

Debe evitarse el uso de Fingolimod en la mujer que está embarazada o que puede quedar embarazada, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto

Riesgo de anomalías congénitas en la población con esclerosis múltiple (EM) es similar al de la población general. En cuanto a los abortos espontáneos y las muertes fetales, el riesgo específico en la población con EM: parece ser similar al de la población general de este país.

Consideraciones clínicas

Parto

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

Datos en el ser humano

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La proporción de malformaciones congénitas significativas es similar a la prevalencia en la población general.

Datos en animales

El fingolimod fue teratógeno en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o mayores. Una dosis de 0,1 mg/kg en ratas corresponde al doble de la exposición que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg. Las malformaciones viscerales más frecuentes en los fetos fueron el tronco arterial persistente y defectos del tabique ventricular. Con dosis de 1 mg/kg o mayores se apreció un aumento de pérdidas post-implantacionales en las ratas, y con la dosis de 3 mg/kg hubo una disminución de fetos viables. El fingolimod no fue teratógeno en conejos; no obstante, se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/kg o mayores, así como una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/kg. Una dosis de 1,5 mg/kg en conejos corresponde a la exposición que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los datos disponibles no indican que Fingolimod se asocie a un mayor riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón.

En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) se redujo en el período puerperal temprano cuando se administraron dosis que no eran tóxicas para la progenitora. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, ni el desarrollo, el comportamiento o la fecundidad de los animales de la generación F1.

Lactancia

Resumen de riesgos

Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. No se dispone de datos de los efectos de Fingolimod sobre el lactante ni sobre la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y al potencial de producir reacciones adversas serias al fingolimod en lactantes, se debe tomar una decisión respecto a si discontinuar el amamantamiento o discontinuar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe comunicar a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos serios para el feto y la necesidad de adoptar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Fingolimod. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses aproximadamente en eliminarse del organismo, de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar métodos anticonceptivos durante este período.

Infertilidad

Los datos de los estudios preclínicos publicados no indican que fingolimod se asocie a un mayor riesgo de fertilidad reducida (subfertilidad).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias 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 con la dosis de 0,5 mg fueron: dolor de cabeza, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. Entre los eventos adversos descritos con una incidencia superior al 1% que resultaron en la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de ALAT.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las 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 $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 4 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones	
Influenza	Muy frecuente
Sinusitis	Muy frecuente
Bronquitis	Frecuente
Herpes zoster (HSV)	Frecuente
Tiña versicolor	Frecuente
Neumonía	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Carcinoma de células basales	Frecuente
Melanoma	Poco Frecuente
Sarcoma de Kaposi	Muy raro
Alteraciones cardiacas	
Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Mareos	Frecuente
Migraña	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	Raro
Alteraciones gastrointestinales	
Diarrea	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Astenia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	

tejido conectivo Dolor de espalda	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Eccema Prurito	Frecuente Frecuente
Pruebas complementarias Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT) Aumento de triglicéridos en la sangre	Muy frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios y sistema linfático Tos Disnea	Muy frecuente Frecuente
Alteraciones visuales Visión borrosa Edema macular	Frecuente Poco frecuentes
Trastornos vasculares Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Linfopenia Leucopenia	Frecuente Frecuente

Tabla 5 Reacciones adversas de informes espontáneos y casos de literatura (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido de la experiencia con Fingolimod con posterioridad a su comercialización mediante informes de casos espontáneos y casos de literatura.

Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto se la clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órgano y sistema en MedDRA.

Tabla 5 Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de la literatura (frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema tras el inicio del tratamiento Alteraciones gastrointestinales

Nauseas

Descripción de aspectos de seguridad de especial interés.

Infecciones: En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

Edema macular: En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12-13 latidos por minuto en Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardiaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. De media el ritmo cardiaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras

24 horas del inicio del tratamiento. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia post-comercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la post-comercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático. Durante la experiencia post-comercialización, ha habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Fingolimod es desconocida.

Presión arterial: En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod.

Función hepática: En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq 3x$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ ULN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvieron a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Trastornos del sistema nervioso: En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD).

Eventos vasculares: Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 mg).

Sistema respiratorio Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 2,7% para fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas: Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia post-comercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia post-comercialización.

Síndrome hemofagocítico Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Fingolimod puede inducir a la bradicardia. La disminución de la frecuencia cardiaca suele comenzar durante la hora siguiente a la administración de la primera dosis y alcanza su valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración. Ha habido informes de conducción auriculoventricular lenta con bloqueo AV completo, de carácter transitorio, que se resolvió de forma espontánea (véase "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" Y "REACCIONES ADVERSAS").

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Fingolimod por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (véase "POSOLOGÍA / REGIMEN DE DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán al fingolimod del organismo de forma significativa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666; Hospital Posadas (011) 4654-6648

Farmacovigilancia:

Informar cualquier evento adverso a la unidad de Farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.

farmacovigilancia@biosidus.com.ar

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE REISGO

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 14 o 28 Cápsulas duras de color amarillo con 0,5 mg de Fingolimod.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico= Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Vicrofer SRL – Sta. Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Última revisión: Enero 2018


anmat
ZIMMERMANN Juan Carlos
CUIL 20225317853


anmat
Biosidus S.A.
CUIT 30598117094
Directorio


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO (ENVASE PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO)

**BIOMONAR
FINGOLIMOD 0,5 mg
CÁPSULAS DURAS**

Lote:

Vencimiento:



ZIMMERMANN Juan Carlos
CUIL 20225317853



Biosidus S.A.
CUIT 30598117094
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO)

**BIOMONAR
FINGOLIMOD 0,5 mg
CÁPSULAS DURAS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Fingolimod clorhidrato *	0,56 mg
Manitol	218,25 mg
Estearato de magnesio	1,19 mg

*Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

La cápsula está compuesta por Colorante amarillo de Quinolina10 0,0756 mg; Colorante FD&C Amarillo N°6 0,0019mg; Dióxido de titanio 0,1799 mg; Gelatina 62,7426 mg.

Vía Oral

Posología

Ver prospecto adjunto.

Condición de almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C, en su envase original.

Presentación

Envase conteniendo 14 ó 28 Cápsulas duras de color amarillo con 0,5 mg de Fingolimod.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de S
Certificado N°
BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina;
ZIMMERMANN, Juan Carlos
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico
CUIL 20225317853

Elaborado en: Vicrofer SRL – Sta. Rosa 3676, Victoria Buenos Aires, Argentina.
Última revisión: Enero 2018



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Biosidus S.A.
CUIT 30598117094
Directorio



5 de abril de 2018

DISPOSICIÓN N° 3184

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

CERTIFICADO N° 58687

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000178-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg - CAPSULA DURA	651600

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 04 DE ABRIL DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 3184

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58687

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: BIOSIDUS S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7087

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BIOMONAR

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD CLORHIDRATO

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

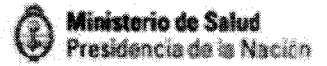
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



porcentual

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

Excipiente (s)
MANITOL 218,25 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,19 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,0756 mg
CÁPSULA
COLORANTE FD&C AMARILLO N° 6 0,0019 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,1799 mg CÁPSULA
GELATINA 62,7426 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14; 28 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA27

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

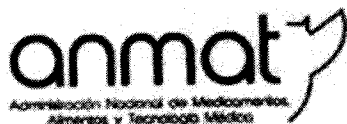
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Fingolimod 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
VICROFER S.R.L.	6.705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6.705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6.705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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



Expediente N°: 1-0047-2000-000178-17-1



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