



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

Disposición

Número: DI-2018-4041-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-14173-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-14173-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MODINA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 0.5 mg; aprobada por Certificado N° 57.620

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MODINA / FINGOLIMOD, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-12658236-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-12658351-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-12658406-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.620, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

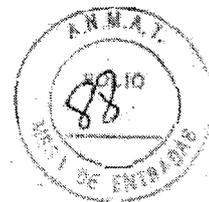
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-14173-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.25 09:41:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.25 09:41:45 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg) 0,50 mg

Excipientes: Manitol 46,48 mg, Estearato de magnesio 0,96 mg.

Componentes de la Cápsula: Dióxido de Titanio 0,015 mg, Gelatina 47,485 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

PRESENTACION

Envases conteniendo 28 cápsulas.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57620.

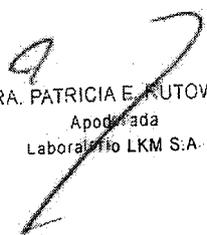
Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

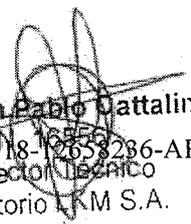
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:

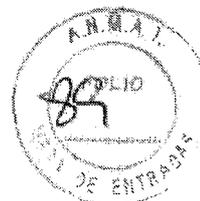

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 1


Farm. Juan Pablo Dattalini

IF 2018-1253286-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 1 de 4



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg) 0,50 mg

Excipientes: Manitol 46,48 mg, Estearato de magnesio 0,96 mg.

Componentes de la Cápsula: Dióxido de Titanio 0,015 mg, Gelatina 47,485 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

PRESENTACION

Envases conteniendo 28 cápsulas.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57620.

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Especialista
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 1


Farm. Juan Pablo Cattalini

N.N.T. 18056
IF-2018-12658230-LAPN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 2 de 4



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg) 0,50 mg

Excipientes: Manitol 46,48 mg, Estearato de magnesio 0,96 mg.

Componentes de la Cápsula: Dióxido de Titanio 0,015 mg, Gelatina 47,485 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

PRESENTACION

Envases conteniendo 28 cápsulas.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57620.

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A

Página 1 de 1


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2ML8-12638236-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 3 de 4



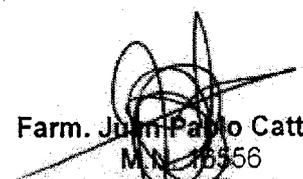
PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral**

**Lote:
Vencimiento:**


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Ejemplar
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 1


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16356
Co-Director Técnico
IF-2018-12638236-APN/DERM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12658236-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Marzo de 2018

Referencia: 14173-17-0 ROTULO MODINA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:12 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:13 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg) 0,50 mg.

Excipientes: Manitol 46,48 mg, Estearato de magnesio 0,96 mg.

Componentes de la Cápsula: Dióxido de Titanio 0,015 mg, Gelatina 47,485 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Inmunomodulador.

Código ATC: L04AA27

INDICACIONES:

Modina está indicado en monoterapia para pacientes con esclerosis múltiple recidivante como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad, en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Acción Farmacológica

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato; es metabolizado por la enzima esfingosina-quinasa dando lugar al metabolito activo: Fingolimod-fosfato. A concentraciones nanomolares Fingolimod-fosfato se une a los receptores 1 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a receptores S1P 1, 3 y 4 localizados en las células neurales del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos.

Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos in vitro indican que Fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

9
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 20

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-12088541-AN-DE-
M.N. 116358
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 20



Farmacodinamia

Efectos sobre el Sistema inmunitario

En 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 periodo 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 durante 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 circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a 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 en uno o 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.

Efectos sobre la frecuencia y ritmo cardiaco

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardiaca y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardiaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardiaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, 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 rendimiento cardiaco. Las respuestas autonómicas cardiacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardiaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

Efectos sobre la función pulmonar

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75%. Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, ó 5 mg de Fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las

Página 2 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoquerada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2018-12658358-ANMAT
Farm. Subst. Farm. ANMAT
M. 18556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 2 de 20



vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Datos preclínicos sobre seguridad

Datos de Carcinogénesis, Mutagenicidad y trastornos de fertilidad

Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos afectados en las distintas especies fueron: el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de Fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfoma maligno a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En los estudios en animales Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico.

Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de espermatozoides/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes incluyeron tronco arterioso común y defecto del tabique ventricular.

El potencial teratogénico en conejas no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg y superiores se observó un aumento de la mortalidad embrionaria, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino.

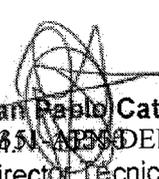
En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

Según estudios publicados, Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Farmacocinética


DRA. PATRICIA RUTOWICZ
Aprobada
Laboratorio LKM S.A.

Página 3 de 20


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-1265885-APB-ADM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 3 de 20



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de Fingolimod y Fingolimod-fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada. No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod 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 cambio en la Cmax de Fingolimod, pero la AUC de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la Cmax de Fingolimod-fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La semivida de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada. La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada.

Población Geriátrica

Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Fingolimod en los pacientes menores de 18 años de edad. Fingolimod no está indicado para uso pediátrico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Población destinataria en general

La dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual. Se aconseja cautela a la hora de sustituir un tratamiento con natalizumab por Fingolimod. El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1), y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo.

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

- 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 5 de 20


IF-2018-1265835-DARN-DEPM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 18556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 5 de 20



Poblaciones especiales

Población Geriátrica

Modina debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más

Población pediátrica

Modina, no está indicado en niños. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños de 0 a 18 años.

Alteración renal

Modina: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

Alteración hepática

Modina no debe utilizarse en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve a moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento

Pacientes diabéticos

Modina debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, se aconseja realizar exámenes oftalmológicos de forma regular.

CONTRAINDICACIONES:

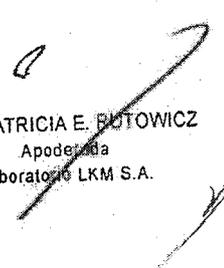
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos conocidos.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

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.

Luego de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardiaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardiaco inducido por Fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de Atropina o Isoprenalina.


DRA. PATRICIA E. BUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 6 de 20


IF-2018-1265835-PAPI-DEPM#ANMAT
Farm. Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 6 de 20



antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes. Como el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución del ritmo cardíaco, Fingolimod no debe co-administrarse con estos medicamentos.

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como Verapamil, Diltiazem), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. Digoxina, Ivabradina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina). Como el inicio del tratamiento con Fingolimod también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Fingolimod puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Fingolimod no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Fingolimod se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

Intervalo QT

En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipocalcemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Infecciones

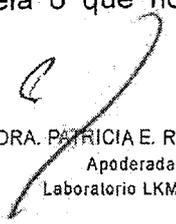
Un efecto farmacodinámico importante de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (RSC) (p. ej., dentro de un periodo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando existan signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

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

Página 8 de 20


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2018-12658551-APN/DERM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattalini

M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 8 de 20



tratamiento con Fingolimod, deberá considerarse la vacunación de aquellos pacientes con anticuerpos negativos.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir que el efecto de la vacunación sea completo.

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizar estrategias terapéuticas efectivas. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Fingolimod deben ser entrenados para notificar a su médico síntomas de infección.

En pacientes que desarrollan una infección grave deberá considerarse la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento se evaluará la ecuación riesgo / beneficio.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica) en la experiencia poscomercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinar (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingolimod. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a Natalizumab, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con Natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con Fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias, los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con Fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe

Página 9 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cittaiani
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,4% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. Se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento.

Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis, sean evaluados por un oftalmólogo antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular.

Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática

Según ensayos clínicos reportados, en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo.

En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la re exposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con el uso de Fingolimod.

En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes.

En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser diferido hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod.

Se debe disponer de un hepatograma reciente (p.ej. de los últimos 6 meses) antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los Meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el



tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios que implica para el paciente la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

A pesar de que no existen datos para establecer que pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando se utilice Fingolimod en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Fingolimod el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos linfocitarios. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Fingolimod.

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, y este incremento persistía con la continuación del mismo. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el primer mes se observó un leve descenso dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes

Página 11 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Pablo Cattalini
IF-2018/12648356-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 11 de 20



con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos realizados como en la experiencia poscomercialización. Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Fingolimod.

Tratamiento previo con inmunosupresores

No se disponen de ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con Teriflunomida, Dimetilfumarato o Alemtuzumab a Fingolimod. Cuando se cambia a la terapia con Fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un RSC antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia). Generalmente se puede iniciar Fingolimod tras la interrupción de interferón o acetato de Glatiramer.

El periodo de aclaramiento de Dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del RSC antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

Debido a la larga semivida de Natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de Teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de Teriflunomida o un periodo de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de Natalizumab o Teriflunomida a Fingolimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con Fingolimod tras Alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente.

La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450

Se debe usar con precaución la combinación de Fingolimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan.

Carcinoma de células basales

Se han notificado casos de carcinoma de células basales en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio, después de al



menos un año de tratamiento y posteriormente como mínimo una vez al año, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses posterior a la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con Fingolimod.

El uso de inmunodepresores inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto, y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod.

Como la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este periodo.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de Fingolimod.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas.

No hay datos de los efectos de Fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Lactancia

Durante la lactancia Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados, a una concentración 2-3 veces mayor que el observado en el plasma materno. Debido a la posibilidad de que Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios pre clínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Página 13 de 20

DRA. PATRICIA E. BUDOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2018-12658351-ARX-DERM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cabanini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben co-administrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como Natalizumab, Teriflunomida o Mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Fingolimod la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso.

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con Atenolol y Diltiazem.

Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con Fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardiaco, un efecto no observado con Diltiazem.

Al inicio del tratamiento en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (como Verapamil o Diltiazem), Ivabradina, Digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardiaco.

En pacientes que ya están tomando una sustancia que disminuye el ritmo cardiaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con Fingolimod.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC). Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de Fingolimod 2 mg redujo el AUC de Fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo Rifampicina, Fenobarbital, Efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance.

Efecto de Fingolimod sobre otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interaccione con sustancias que se metabolizan predominantemente mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (Etinilestradiol y Levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición del

Página 14 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2018-12658351-ABN-DEBAM/INMAT
Farm. Pablo Cattani
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 14 de 20



anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que Fingolimod tenga un efecto sobre su exposición.

REACCIONES ADVERSAS:

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infecciones criptocócicas

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)

Frecuentes:	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes:	Linfoma
Frecuencia no conocida:	Sarcoma de Kaposi

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Edema periférico

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento
-------------------------	--

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo

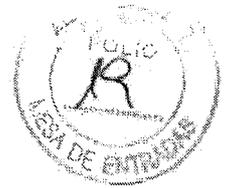
Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña

Página 15 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2018-12658351-1-APRO-DE-ENTRADA
Farm. Juan Pablo de Ertza
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 15 de 20



Raros: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa
Poco frecuentes: Edema macular

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia
Bloqueo auriculoventricular
Muy raras: Inversión de la onda T

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos
Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea
Frecuentes: Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eczema
Alopecia
Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes: Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos

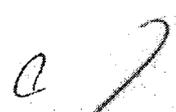
Descripción de reacciones adversas relevantes

Infecciones

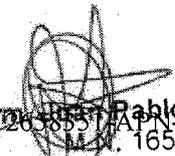
En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1%) utilizando la dosis de 0,5 mg fue similar al grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, 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 post-comercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster, virus John Cunningham que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Moderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 16 de 20


IF-2018-1263855-APN-DERM#ANMAT
16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 16 de 20



que recibía tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses 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 post-comercialización, 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 ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 8% y 1,8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas de > 3x ULN (límite superior de la normalidad) y de > 5x ULN, respectivamente. Después de la re-exposición, 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 transaminasas séricas volvió 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 las transaminasas hepáticas de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado eventos en el sistema nervioso en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebro vasculares isquémicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos parecidos a encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).

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 observó disminución leve dosis dependiente en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que luego 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 luego 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.

Página 18 de 20

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-12658361-4826 DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 18 de 20



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 realizados que lo esperado en la población general.

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.

SOBREDOSIFICACION:

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. Si la sobredosis constituye la primera exposición a Fingolimod, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc ≥ 500 msec, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

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) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION:

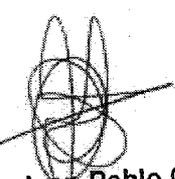
Envases conteniendo 28 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.

Página 19 de 20


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-12638351-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 19 de 20



“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57620.

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Octubre 2017


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERada
Laboratorio LKM S A

Página 20 de 20


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
IF-2018-12658351-LAPN0DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 20 de 20



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12658351-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Marzo de 2018

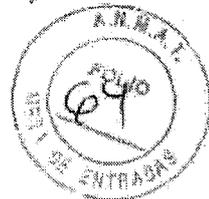
Referencia: 14173-17-0 PROSPECTO MODINA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:39 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:40 -03'00'



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Modina®
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

Qué es Modina® y para qué se utiliza

El principio activo de Modina® es Fingolimod.

Modina® es un medicamento de venta bajo receta que se administra por vía oral (es decir, por la boca) y se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (que cursa con brotes) (EM), particularmente en:

- Pacientes que no responden al tratamiento a pesar de un tratamiento para la EM.
- Pacientes que rápidamente desarrollan EM grave.

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

Qué necesita saber antes de tomar Modina®

No use Modina®

- si tiene una **respuesta inmunitaria disminuida** (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).

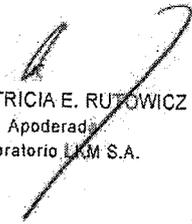
- si tiene una **infección grave activa o una infección crónica activa** como hepatitis o tuberculosis.

- si tiene un **cáncer activo**.

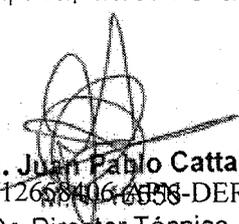
- si tiene **problemas graves del hígado**.

- **si es alérgico** al Fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición en la caja).

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


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 8


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-12658406-2018-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 8



Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Modina®**:

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

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

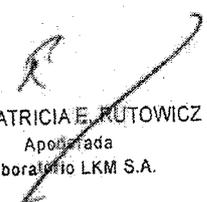
Ancianos

La experiencia con pacientes de más de 65 años es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Niños y adolescentes

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

Uso de Modina® con otros medicamentos


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostrada
Laboratorio LKM S.A.

Página 2 de 8

Farm.  Juan Pablo Cattalini

VEN 16556
6 de Director Técnico
IF-2018-12658406-APN-DERM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

página 2 de 8



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

Cómo se debe tomar Modina®

- Ud. deberá ser observado por un profesional durante las primeras 6 horas después de recibida la primera dosis de Modina®. Vea "Cuáles son los posibles efectos adversos de Modina®"
 - Tome Modina® exactamente como le ha indicado su médico.
 - Tome Modina® una vez por día, con un vaso de agua con o sin alimentos.
 - No sobrepase la dosis recomendada. En caso de sobredosis de Modina®, llame a su médico o diríjase de inmediato al hospital o centro de salud más cercano.
 - Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a Fingolimod si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener de esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, se requiere una evaluación minuciosa y una discusión con su médico para decidir si Fingolimod es adecuado para usted.
 - Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Fingolimod, consulte con su médico.
-
- No deje de tomar Modina® ni cambie la dosis sin antes consultar con su médico.

Si toma más Modina® de lo que debe

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

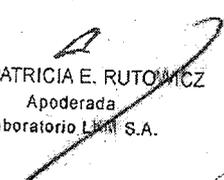
Si olvidó tomar Modina®

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

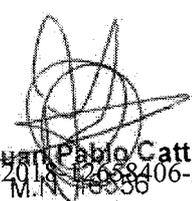
Si ha estado tomando Modina® durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado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

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

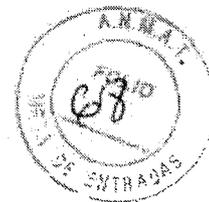
Si interrumpe el tratamiento con Modina®


DRA. PATRICIA E. RUTO
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 4 de 8


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-2658406-APN-DERM#ANMAT
M.N. 149338

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 4 de 8



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

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

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

Cuáles son los posibles efectos adversos de Modina®

Modina® puede causar efectos adversos graves o potencialmente graves que incluyen:

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

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

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

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

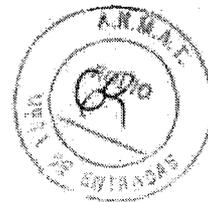
Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostrada
Laboratorio LKM S.A.

Página 5 de 8

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 12658406-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 5 de 8



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

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

Casos aislados:

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

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

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Fingolimod.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi)

Informe a su médico si Usted tiene algún efecto adverso que sea molesto y persistente.

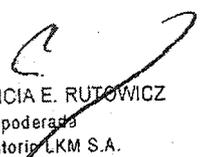
Otros efectos adversos

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

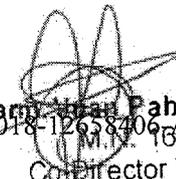
- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de espalda
- Análisis de sangre con alteraciones de los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

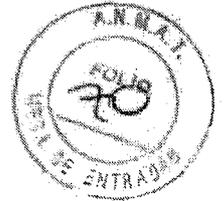
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 6 de 8


Fabio Pablo Cattalini
IF-2018-12658406-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 6 de 8



- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa
- Hipertensión (Fingolimod puede producir un leve aumento de la presión arterial)

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

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

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

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

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

- Inflamación periférica

Cómo se debe conservar Modina®

No lo utilice después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

- Consérvelo en el envase original, protéjalo de la humedad.
- Manténgalo fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Cuáles son los ingredientes de Modina®

Cada cápsula contiene: Fingolimod (como clorhidrato) 0,50 mg.

Excipientes: Manitol 46,48 mg, Estearato de magnesio 0,96 mg.

Componentes de la Cápsula: Dióxido de Titanio 0,015 mg, Gelatina 47,485 mg.

INFORMACION GENERAL SOBRE Modina®

Esta "Información para Pacientes" resume la información más importante sobre Modina®. Si desea más información sobre Modina®, hable con su médico. Ud. puede solicitar a su médico información sobre Modina® que haya sido escrita para profesionales de la salud.

PRESENTACION

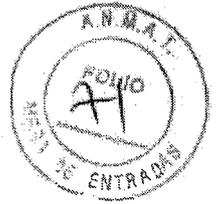
Envases conteniendo 28 cápsulas.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Página 7 de 8

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Aplicada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Q. 125840 Catalina
MLN 46556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



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

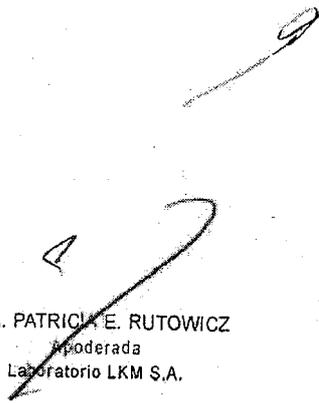
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.620

Fecha de última revisión: Octubre 2017


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 8 de 8


Farm. Juan Pablo Cattalini

M.N. 16566

~~06-Dirección de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica~~
APN-DERM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

página 8 de 8



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12658406-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Marzo de 2018

Referencia: 14173-17-0 INF PACIENTE MODINA.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:51 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.23 13:35:54 -03'00'