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

Disposición

Número: DI-2019-3377-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-52876481-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-52876481-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FINGLID / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / 0,50 mg; aprobada por Certificado N° 56.998.

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.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FINGLID / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / 0,50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-12056450-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.998, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-52876481-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.12 18:39:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.12 18:40:00 -03:00

teva

PROYECTO DE PROSPECTO

FINGLID
FINGOLIMOD
Cápsulas 0,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA

FORMULA
Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como Clorhidrato)	0,50 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

Cada cápsula dura de gelatina contiene:
Dióxido de Titanio 2,9079%
Gelatina c.s.p. 100 %

ACCION TERAPEUTICA
Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27.

INDICACIONES
Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente (o recidivante), para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.
Se encuentra indicado en:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento (lavado) ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- 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 realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Mecanismo de acción
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. En concentraciones nanomolares ínfimas, Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no una depleción de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas en el sistema nervioso central, donde 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.

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmune

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. El tratamiento crónico diario mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan habitualmente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, 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 en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos alcanzando un valor que resulta 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado alteraciones del ritmo como fibrilación/aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco. 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.

Función pulmonar

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

El tratamiento con una única dosis 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 volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espirometría (VEF_1) y el flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod superiores a 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente en 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, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vía aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal al beta-agonista inhalado.

Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con EM. El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod fosfato.

Absorción: La absorción de Fingolimod es lenta (Tmax de 12-16 horas) y considerable (≥85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (Cmax) o la exposición (ABC) de Fingolimod, por consiguiente Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingolimod se distribuye de manera importante en los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. Fingolimod fosfato tiene una captación menor al 17% en otras células sanguíneas. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (>99%). Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

Biotransformación: La biotransformación de Fingolimod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente mediada por la isoenzima citocromo P450 4F2 y la posterior degradación de tipo de ácidos grasos a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. Fingolimod se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 humano con una contribución menor de CYP 2D6, 2E1, 3A4, y 4F12. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden alterar la exposición al Fingolimod o Fingolimod-fosfato. La participación de varias isoenzimas CYP en la oxidación del Fingolimod sugiere que el metabolismo del fármaco no quedaría sujeto a una inhibición sustancial ante la presencia de un inhibidor de una isoenzima CYP específica única. Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con 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%), Fingolimod fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%)).

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es 6,3 ± 2,3 l/h, y el promedio de la 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 intacta por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días. Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis después de dosis múltiples de 0,5 mg a 1,25 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Género y raza: Las farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa, los Cmax y ABC del Fingolimod se elevan un 32% y 43%, respectivamente, y los Cmax y ABC del Fingolimod-fosfato se elevan un 25% y 14%, respectivamente, sin cambio en la vida media de eliminación aparente. Basado en estos hallazgos, la dosis de 0,5 mg de Fingolimod es apropiada para el uso en pacientes con insuficiencia renal. La exposición sistémica de dos metabolitos (M2 y M3) se eleva entre 3 y 13 veces, respectivamente. La toxicidad de estos metabolitos no se ha caracterizado por completo. No se ha realizado un estudio específico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Disfunción 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. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la Cmax de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media 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 debe utilizarse bajo un estrecho monitoreo en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Fingolimod debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

Ancianos: La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada, por lo que Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes añosos. El mecanismo de eliminación y los resultados de la farmacocinética de la población sugieren que no sería necesario un ajuste de dosis para pacientes mayores.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

Población pediátrica: No se conocen adecuadamente los datos farmacocinéticos de Fingolimod en la población pediátrica.

Interacciones farmacocinéticas

Ketoconazol: La coadministración de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A y CYP4F) 200 mg dos veces por día en estado estable y una dosis única de Fingolimod 5 mg condujeron a un aumento del 70% en el ABC de Fingolimod y de Fingolimod-fosfato. Los pacientes que usan Fingolimod y ketoconazol sistémico de manera concomitante deben controlarse con atención, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor. (Véase Interacciones Medicamentosas).

Potencial de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de co-medicaciones: Los estudios de inhibición in vitro sobre microsomas hepáticos humanos combinados y sustratos metabólicos específicos, demostraron que Fingolimod tiene poca capacidad o no tiene capacidad para inhibir la actividad de las siguientes enzimas CYP450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11, y de manera similar Fingolimod-fosfato tiene poca capacidad o no tiene capacidad para inhibir la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 en concentraciones de hasta tres órdenes de magnitud de las concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es poco probable que Fingolimod y Fingolimod-fosfato reduzcan la eliminación de los fármacos que se eliminan principalmente a través del metabolismo de las principales isoenzimas del citocromo P450 descriptas previamente Se desconoce el potencial de Fingolimod para inhibir CYP2C8 y de Fingolimod fosfato para inhibir CYP2B6.

Potencial de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo o el de las co-medicaciones: Se examinó el potencial de Fingolimod para inducir CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 humanas, y la actividad de MDR1 (P-glicoproteína) ARNm y CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP4F2 en hepatocitos humanos. Fingolimod no indujo ARNm o la actividad de las diferentes enzimas CYP450 y MDR1 con respecto al vehículo control; por lo tanto, no se espera una inducción clínicamente relevante de las enzimas CYP450 o MDR1 por efecto de Fingolimod en concentraciones terapéuticas. Se desconoce el potencial del Fingolimod-fosfato para inducir las isoenzimas CYP450.

Transportadores: No se espera que el Fingolimod ni el Fingolimod-fosfato inhiban la captación de co-medicaciones y/o biológicos transportados por OATP1B1, OATP1B3, o NTCP. De manera similar, no se espera que inhiban el eflujo de las co-medicaciones y/o biológicos transportados por la proteína de resistencia de cáncer de mama (MXR), la bomba de excreción de sales biliares (BSEP), la proteína 2 relacionada con la resistencia a varios fármacos (MRP2), y el transporte por MDR1 en concentraciones terapéuticas.

Ciclosporina: La farmacocinética de una única dosis de Fingolimod no se alteró al ser co-administrada con ciclosporina en estado estable, ni la farmacocinética en estado estable de la ciclosporina se alteró por Fingolimod. Estos datos indican que es poco probable que Fingolimod reduzca la eliminación de los fármacos que son principalmente eliminados por CYP3A4, y muestran que la potente inhibición de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

transportadores MDR1, MRP2, y OATP-C no tiene influencia en la disposición del Fingolimod.
Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem: La exposición de una única dosis de Fingolimod y Fingolimod fosfato no se alteró al ser co-administrada con isoproterenol o atropina. Del mismo modo, la farmacocinética de una dosis única de Fingolimod y Fingolimod-fosfato y la farmacocinética en estado estable tanto de atenolol y de diltiazem, no cambiaron durante la co-administración de los últimos dos fármacos individualmente con Fingolimod.
Análisis de la farmacocinética en la población
La evaluación farmacocinética realizada en la población de pacientes con EM no brindó pruebas de un efecto importante de fluoxetina y paroxetina (fuertes inhibidores de CYP2D6) y carbamazepina (potente inductor enzimático) sobre las concentraciones previas de Fingolimod o Fingolimod-fosfato. Asimismo, las siguientes sustancias que comúnmente se recetan juntas, no tuvieron un efecto clínicamente relevante (<20%) sobre las concentraciones de Fingolimod o Fingolimod-fosfato previas a la dosis: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalina y corticosteroides.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION
El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. La dosis recomendada de Fingolimod es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg se relacionan con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio terapéutico adicional. Fingolimod puede tomarse indistintamente con los alimentos o durante los intervalos entre las comidas.

Monitoreo de la primera dosis y del inicio cuando se interrumpe el tratamiento:
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

El inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución de la frecuencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Efectos farmacodinámicos). Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca se inicia dentro de la primera hora posterior a la administración, y en el día 1 el nadir ocurre por lo general en un lapso aproximado de 6 horas, aunque la reducción máxima de la frecuencia cardíaca se puede observar hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

La primera dosis de Fingolimod se debe administrar en un medio en el que los recursos para detectar y tratar adecuadamente la bradicardia sintomática se encuentre disponible. A fin de evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de Fingolimod, todos los pacientes deben ser observados durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con control horario de la frecuencia de pulso y de la presión arterial. Debe obtenerse en todos los pacientes un electrocardiograma (ECG) antes de la administración, y al final del período de observación.
Controles adicionales, con extensión del monitoreo (al menos monitoreo durante la noche con ECG continuo), deben ser instituidos en las siguientes situaciones hasta la resolución de los hallazgos:
• La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis es <45 latidos por minuto (lpm).
• La frecuencia cardíaca registrada 6 horas después de la dosis está en el valor más bajo posterior a la administración de la dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico sobre el corazón podría no haber ocurrido aún).
• El ECG de 6 horas después de la dosis muestra la aparición de un nuevo bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o el agravamiento de un bloqueo AV o un intervalo QTc ≥500 ms.
• La ocurrencia en cualquier momento de un bloqueo AV de segundo grado nuevo o cualquier bloqueo AV de tercer grado.
• Quienes tienen ciertos trastornos preexistentes y que no puedan tolerar bien la bradicardia.
• Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca o conducción atrioventricular.
• Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardiaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.
Si después de la administración de la dosis de Fingolimod se produce una bradicardia sintomática, debe iniciarse el manejo adecuado, comenzar el monitoreo electrocardiográfico continuo y proseguir con la observación hasta que los síntomas hayan resuelto.
Si un paciente requiere una intervención farmacológica en razón de la bradicardia sintomática, debe instituirse el monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche en un centro médico, y la misma estrategia de supervisión de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.
Los pacientes con ciertas condiciones preexistentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sino –auricular, hipertensión no controlada) podrían no tolerar la bradicardia inducida por Fingolimod, o experimentar alteraciones graves del ritmo cardíaco después de la primera dosis de Fingolimod. Antes del tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado, y en caso de tratarse con Fingolimod, este especialista debe determinar el monitoreo más apropiado con, al

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

menos, control ECG continuo durante la noche en un centro médico después de la primera dosis. Fingolimod está contraindicado en pacientes que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).
Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución del ritmo cardíaco y puede prolongar el intervalo QT, antes de la administración o durante la observación de 6 horas, los pacientes que presenten un intervalo QTc prolongado (>450 ms para las personas de sexo masculino, >470 ms en el caso de personas de sexo femenino), o que se encuentren en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, prolongación congénita del intervalo QT), o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en un centro médico (ver Interacciones farmacológicas).
La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina). Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el comienzo de la administración de Fingolimod puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco.
Si se considera en estos pacientes el inicio de la terapia con Fingolimod, la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, el médico responsable de la evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Interacciones farmacológicas).
Los datos clínicos indican que los efectos de Fingolimod sobre la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque efectos más leves sobre la frecuencia cardíaca pueden persistir durante un promedio de 2-4 semanas luego del inicio de la terapia, al cabo de las cuales el ritmo cardíaco generalmente regresa a los valores basales. Los médicos deben permanecer alertas frente a los informes de los pacientes acerca de síntomas cardiacos.

Reinicio de la terapia con Fingolimod luego de su discontinuación
Si el tratamiento con Fingolimod se suspende por más de 14 días, después del primer mes de terapia, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV pueden recurrir con la reintroducción del tratamiento con Fingolimod, y las mismas precauciones de monitoreo, en relación a la primera dosis, deben aplicarse. Dentro de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

las primeras 2 semanas de tratamiento con Fingolimod, el procedimiento de monitoreo de la primera dosis se recomienda después de la interrupción del tratamiento de un día o más; durante las semanas 3 y 4 luego de iniciado el tratamiento el procedimientos de monitoreo de la primera dosis se recomienda luego de una interrupción de la terapia mayor a 7 días.

Población de edad avanzada
Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad.

Alteración de la función renal
Fingolimod no ha sido especialmente estudiado en pacientes con alteración renal en los ensayos clínicos de pacientes con EM. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función renal leve a moderada.

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

Pacientes diabéticos
Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus concomitante. Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular estos pacientes debe ser sometido a exámenes oftalmológicos periódicos.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños y adolescentes de hasta 18 años.

CONTRAINDICACIONES
Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III/IV que haya requerido hospitalización.
Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado o enfermedad del seno coronario, al menos que el paciente cuente con un marcapasos funcionante.
Intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms.
Tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III.
Síndrome de inmunodeficiencia conocido.
Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).
Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia y alteraciones en la conducción cardíaca

En razón del riesgo de bradiarritmia y de bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Fingolimod (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION).
El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio

Bradiarritmia

Luego de la primera dosis de Fingolimod, el descenso en la frecuencia cardíaca comienza dentro de la primera hora de administración. El primer día, la reducción máxima de la frecuencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las 6 horas de administración y se recupera, aunque sin alcanzar los valores basales, de 8 a 10 horas post-dosis. En virtud de la variación fisiológica diurna, existe un segundo período de reducción en la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes, la reducción en la frecuencia cardíaca durante el segundo período es mayor que la disminución observada en las primeras 6 horas. Frecuencias cardíacas menores a 40 latidos por minuto fueron raramente observadas. En estudios controlados, eventos adversos vinculados con bradicardia sintomática luego de la primera dosis fueron reportados en el 0,5% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg pero en ningún paciente que recibió placebo. Los pacientes que experimentaron bradicardia generalmente permanecieron asintomáticos, pero algunos pacientes manifestaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y dolor pectoral que usualmente resolvió dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.
Luego de la segunda dosis, puede ocurrir una nueva disminución en la frecuencia cardíaca en comparación con aquella previa a esta segunda dosis, pero la magnitud de este cambio es menor que aquel observado después de la primera dosis. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca retorna a los valores basales al mes de tratamiento crónico.
A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y medición de la presión arterial antes y 6 horas después de la primera dosis de Fingolimod. Todos los pacientes deben ser monitoreados por un período de 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con determinaciones horarias de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. El monitoreo electrocardiográfico continuo (en tiempo real) durante este período de 6 horas es recomendable.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

En caso de ocurrencia de síntomas relacionados con bradiarritmia posteriores a la administración, debe iniciarse el manejo clínico apropiado y deberá continuar el control hasta que los síntomas hayan resuelto. En el caso de que un paciente requiera una intervención farmacológica durante el seguimiento tras la primera dosis, debe realizarse un monitoreo durante la noche en un centro médico.
Si el ritmo cardíaco a las 6 horas es el más bajo desde que se administró la primera dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico en el corazón podría no haberse manifestado aún), la vigilancia debe extenderse al menos 2 horas más y hasta que el ritmo cardíaco se incremente nuevamente. Además, si después de 6 horas la frecuencia cardíaca es <45 lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o un agravamiento del bloqueo AV o un intervalo QTc ≥ 500 ms, el seguimiento debe prolongarse (por lo menos, supervisión durante la noche), y hasta que los hallazgos hayan resuelto. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también determina la extensión del monitoreo (con supervisión por lo menos durante la noche). (Ver Monitoreo de la primera dosis).
En razón de que una bradicardia significativa inducida por Fingolimod puede ser mal tolerada en pacientes con ciertas condiciones pre-existentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sino –auricular, hipertensión no controlada) o provocar Fingolimod en ellos, luego de la primera dosis, alteraciones graves del ritmo cardíaco, antes del tratamiento con Fingolimod estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado. En estos pacientes, si se valora que los beneficios anticipados superan los riesgos potenciales derivados del tratamiento, el médico responsable de dicha evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado incluyendo, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Monitoreo de la primera dosis). Debido al riesgo de alteraciones graves en el ritmo cardíaco, Fingolimod está contraindicado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o de grado superior, o enfermedad del seno coronario, al menos que el paciente cuente con un marcapasos funcionante, y en pacientes con intervalo QTc ≥500 ms, o que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).
Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Los fármacos antiarrítmicos clase Ia y III han sido asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Debido a que el comienzo del tratamiento con Fingolimod reduce la frecuencia cardíaca, Fingolimod está contraindicado en pacientes que utilizan estos medicamentos (ver CONTRAINDICACIONES).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina), y el inicio de la terapia con Fingolimod en pacientes tratados con estos medicamentos puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco. Si se considera en estos pacientes la utilización de Fingolimod, la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, dicho especialista establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Interacciones farmacológicas).

Se recomienda que a los pacientes con un riesgo mayor de bradicardia o que no podrían tolerarla, se les mantenga en observación cardiovascular por más de 6 horas. La observación prolongada debe incluir observación continua con electrocardiograma, que continúe hasta el día siguiente. Entre los pacientes con mayor riesgo se encuentran:

- Quienes tienen bradicardia severa después de administrárseles la primera dosis.
- Quienes tienen ciertos trastornos preexistentes y que no puedan tolerar bien la bradicardia.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca o conducción atrioventricular.
- Quienes tienen una prolongación del intervalo QT (un tipo de anormalidad en la frecuencia cardiaca) antes de comenzar a tomar Fingolimod o en cualquier momento durante el periodo de observación cardiovascular.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardiaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.

Bloqueo atrioventricular (Bloqueo AV)

El comienzo del tratamiento con Fingolimod se ha asociado con retraso de la conducción AV. En ensayos clínicos controlados, se informaron reacciones adversas consistentes en bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG) después de la primera dosis en el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg, pero no en los pacientes con placebo. En el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg también se identificó bloqueo AV de segundo grado después de la primera dosis, pero en ningún paciente con placebo. En un estudio de 698 pacientes con datos de control obtenidos del monitoreo Holter de 24 horas después de la primera dosis (n=351 con Fingolimod 0,5 mg y n=347 con placebo), se reportó bloqueo AV de segundo grado, generalmente tipo Mobitz I (Wenckebach) y/o II, en el 3,7% (n=13) de los pacientes que recibieron Fingolimod y en el 2% (n=7) de los pacientes con placebo. Las anormalidades en la conducción fueron generalmente pasajeras y asintomáticas, y

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento aunque ocasionalmente requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol. Un paciente desarrolló síncope y bloqueo de AV completo después de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg (una dosis superior a la recomendada) en un estudio no controlado.

Intervalo QT
En un estudio acerca del efecto de Fingolimod sobre el intervalo QT en dosis de 1,25 ó 2,5 mg de Fingolimod en estado estacionario, se observó una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observó una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del Fingolimod sobre la prolongación del intervalo QTc. El tratamiento con Fingolimod no se asoció con un aumento persistente en la incidencia de valores atípicos del intervalo QTc, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos realizados en EM no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no fueron incluidos en los ensayos clínicos. Es aconsejable evitar el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, como por ejemplo hipokalemia, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardiaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalol).

Experiencia post-comercialización
En el escenario post-comercialización, bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con ritmo de escape de la unión han sido observados durante el período de observación de 6 horas luego de la administración de la primera dosis de Fingolimod. Eventos aislados de tardía aparición, incluyendo asistolia transitoria y muerte sin causa aparente, han ocurrido dentro de las 24 horas luego de la toma de la primera dosis de Fingolimod. Estos eventos ocurrieron en presencia de medicaciones concomitantes y/o enfermedad pre-existente, por lo que la relación con Fingolimod es incierta. También han sido reportados casos de síncope luego de la primera dosis de Fingolimod.

Los pacientes no deben dejar de tomar Fingolimod sin antes consultar con su médico. Deben comunicarse con su médico y buscar atención inmediata si tienen mareos, cansancio, frecuencia cardiaca irregular o palpitaciones, todos indicios de que la frecuencia cardiaca está disminuyendo.

Reinicio de la terapia con Fingolimod luego de su discontinuación
Con la reanudación del tratamiento con Fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Fingolimod. 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.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

- 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.

Efectos inmunosupresores
Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso

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 periodo de 6 meses previo al inicio de la terapia). Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica, así como cuando existan signos de infección. En los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $<0,2x10^9/l$.
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 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 con anticuerpos negativos, en quienes el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir el efecto protector pleno de la vacunación. Dos pacientes murieron por infección herpética durante los estudios controlados con Fingolimod. En ambos casos los pacientes estaban recibiendo una dosis de Fingolimod (1,25 mg) superior a la recomendada para el tratamiento de la EM (0,5 mg) y recibieron altas dosis de terapia corticosteroide por supuesta recaída de EM. No ocurrieron muertes debidas a infecciones virales en pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg en base a datos precomercialización.
En estudios controlados realizados en EM, la tasa general de infecciones (72%) y de infecciones graves (2%) con Fingolimod 0,5 mg fue similar al placebo. Sin embargo, bronquitis y en menor grado neumonía, fueron más comunes en pacientes tratados con Fingolimod.
Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. Los pacientes que presenten síntomas de infección durante

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

el tratamiento deben ser sometidos a un diagnóstico certero y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod, evaluando la relación riesgo-beneficio antes de reiniciar el tratamiento. La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección durante el tratamiento con Fingolimod y hasta 2 meses después de la discontinuación del mismo.
Se han presentado casos de meningitis criptococica. En caso de presentarse la misma se deberá suspender Fingolimod e iniciar el tratamiento de esta entidad. En caso de que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinaria (por ejemplo a un especialista de enfermedades infecciosas).
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 puede ser mortal o producir discapacidad grave. 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 (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), 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 continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción 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. Algunos pacientes presentan visión borrosa o una disminución en la agudeza visual, pero otros pueden no presentar síntomas y se les diagnostica edema macular en un examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejora o se resuelve después de la interrupción del fármaco, pero algunos pacientes tuvieron una pérdida residual de agudeza visual después de la resolución del edema macular. Igualmente se recomienda una evaluación

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

oftalmológica basal y a los 3-4 meses después de iniciado el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento se les debe realizar una evaluación del fondo del ojo incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. La incidencia de edema macular también se incrementa en pacientes con EM y con historial de uveítis. En la experiencia combinada con todas las dosis de Fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente 20% en pacientes con historial de uveítis contra 0,6% en aquellos sin historial de uveítis. Se recomienda que los pacientes con EM que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, sean sometidos a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y también durante el tratamiento de manera regular. 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

Durante los ensayos clínicos, el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de las transaminasas hepáticas con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. La mayor parte de estos incrementos se produjo en un plazo de 3 a 4 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad 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 (Ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod. Un hepatograma con niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas deben controlarse al cumplirse 1, 3 y 6 meses de tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas 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 (FAL). 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 hepáticas se hayan normalizado. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u 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 de la exclusión de otra causa de daño hepático, y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, dicho recuento de linfocitos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos en los pacientes que reciben Fingolimod. 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 sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debe tenerse particular precaución en pacientes con hipertensión no controlada cuando son tratados con Fingolimod. En ensayos clínicos en EM, el uso de Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica, lo cual se hizo evidente alrededor de 2 meses después del inicio del tratamiento, persistiendo dicho incremento con la continuación de la terapia. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo. Por consiguiente, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regular.

Efectos respiratorios

Se han observado leves disminuciones dosis-dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) de la espirometría y en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que comenzaron en el primer mes de tratamiento con Fingolimod y permanecieron estables luego. En el mes 24 de tratamiento, la reducción desde el valor basal en el porcentaje de valores teóricos para VEF_1 fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg y 2% para placebo. Para DLCO, las reducciones en porcentaje de los valores teóricos al mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo. Los cambios en el VEF_1 parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la interrupción del fármaco. En estudios controlados efectuados en EM, se informó disnea en el 5%

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes interrumpieron Fingolimod debido a disnea inexplicable durante los estudios de extensión no controlados. Fingolimod no ha sido evaluado en pacientes de EM y función respiratoria comprometida. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tratamiento previo con inmunosupresores

No se han llevado a cabo 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 los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Fingolimod, se debe tener en cuenta la semi-vida 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 CSC 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 glatiramero.

El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC 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.

El uso de Corticoides de manera concomitante y prolongada debe ser cuidadosamente evaluado

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 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con FINGOLIMOD.

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.

Neoplasmas cutáneos
Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, 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 del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.
Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)
Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod. Se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada

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 vida media del aclaramiento de Fingolimod. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con Fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod podría generar un efecto aditivo sobre el sistema inmune.

Interacciones farmacológicas
Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores
Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener cuidado cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos efectuados en EM, el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

un ciclo breve de corticosteroides no se asoció con un incremento en las tasas de infecciones.

Vacunación

Durante el tratamiento con Fingolimod y hasta dos meses después de interrumpido el mismo, la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar riesgo de infecciones por lo que 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 en voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. Durante el inicio del tratamiento con Fingolimod en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debe tenerse cautela debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que están tratados con fármacos que disminuyen el ritmo cardíaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con Fingolimod.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

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

La carbamazepina 1200 mg/día redujo la concentración de Fingolimod y sus metabolitos. Fenobarbital, efavirenz, rifampicina pueden alterar la concentración de fingolimod. No se recomienda la administración concomitante con Hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metabolizan mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición al 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. Se debe usar con precaución la combinación de Fingolimod con inductores potentes de CYP450.

Embarazo y lactancia. Fertilidad.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe advertirse a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial para el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod. Como la eliminación de Fingolimod del organismo se extiende aproximadamente por dos meses después de la interrupción del fármaco, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir haciendo necesario continuar con la contracepción durante este período.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que podrían estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de dicho fármaco. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defectos en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe 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 se dispone de datos respecto 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 en una concentración 2 a 3 veces mayor que la observada 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 dados de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron el sistema linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), 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) en varias especies, y solo en ratas los vasos sanguíneos (vasculopatía), en 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 (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg. En un bioensayo en ratas de dos años de duración y con 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 (ABC) 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

observó un incremento en la incidencia de linfoma maligno en dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg. Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico en los estudios en animales. Fingolimod no tuvo efecto en el recuento/movilidad del esperma o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), lo que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg.
Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró en 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, en dosis de 1,5 mg/kg y superiores, se observó un aumento de la mortalidad embriofetal, y en 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.
Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto:

- Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Infecciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Edema macular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos respiratorios (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos hepáticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Resumen del perfil de seguridad
En un ensayo clínico fase 3 controlado con placebo de 2 años de duración, y en el que participaron 854 pacientes tratados con Fingolimod o placebo (n=418), las reacciones adversas más graves con Fingolimod 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥10%) con Fingolimod 0,5 mg fueron: cefalea, gripe, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa notificada con Fingolimod 0,5 mg que más frecuentemente llevó a la interrupción del tratamiento fue el aumento de transaminasas séricas (3,8%). Las reacciones adversas observadas en un ensayo clínico de 1 año de duración en el que participaron 849

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

pacientes tratados con Fingolimod, y en el que también se utilizó interferón beta-1a como comparador, fueron generalmente similares a las del ensayo clínico previamente mencionado, considerando las diferencias en la duración del ensayo.
La frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos fase 3 con Fingolimod 0,5 mg se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes:	Infecciones por virus influenza Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Gastroenteritis Tiñas
Poco frecuentes:	Neumonía Frecuencia no conocida: Leucoencefalopatía multifocal progresiva Meningitis criptococócica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)
Frecuentes: Carcinoma de células basales
Poco frecuentes: Melanoma maligno
Raras: Linfoma
Carcinoma de células escamosas
Muy raras: Sarcoma de Kaposi
Frecuencia no conocida: Carcinoma de células de Merkel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes: Linfopenia
Leucopenia
Edema periférico

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: Depresión

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

Poco frecuentes: Animo depresivo

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Dolor de cabeza
Frecuentes: Mareo
Parestesia
Migraña

Trastornos oculares:
Frecuentes: Visión borrosa
Dolor ocular
Poco frecuentes: Edema macular

Trastornos cardiacos:
Frecuentes: Bradicardia
Bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares:
Frecuentes: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuentes: Tos
Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Diarrea

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: Incremento de alanina transaminasa (ALT)
Frecuentes: Incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT)
Incremento de enzimas hepáticas
Resultados anormales en las pruebas de función hepática
Incremento de triglicéridos sanguíneos

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

teva

	Disminución de peso
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos efectuados en EM, la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) 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, neumonía, comparado con placebo. A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes debidas a infección por herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente en quien el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de EM.

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).

Edema macular

En los ensayos clínicos en EM, el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. En algunos pacientes se manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros la lesión fue asintomática y se diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular 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 más elevada 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 con EM y diabetes mellitus, una enfermedad que asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal en los que 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

Al inicio del tratamiento, Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco que también puede estar asociada con retraso de la conducción auriculoventricular. En los ensayos clínicos en EM, la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 4-5 horas luego del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 8 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto se observó raramente en los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardiaco volvió a los valores basales luego de aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio de la terapia.
En los ensayos clínicos en EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma) 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 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,5% de los pacientes en tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado 1 caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos; el paciente se recuperó espontáneamente. Las anormalidades en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, un paciente tratado con Fingolimod 0,5 mg recibió tratamiento con isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.
Presión arterial
En los ensayos clínicos en EM, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio cercano a 3 mm de Hg de la presión sistólica y de casi 1 mm de Hg de 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 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.
Transaminasas hepáticas
En los ensayos clínicos en EM, el 8% y 2% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas hepáticas ≥3 veces el LSN y ≥5 veces el LSN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas la cual podría estar relacionada con el medicamento. La mayoría de las elevaciones ocurrieron en un plazo de 3 a 4 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 con 1,25 mg, n=2 con 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas ≥5 veces el LSN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en 5 meses aproximadamente.
Alteraciones del sistema nervioso
Raramente se han notificado casos de afecciones del sistema nervioso ocurridos en pacientes tratados con las dosis más elevadas de Fingolimod (1,25 o 5,0 mg), incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

poco comunes, tales como casos con síntomas similares a encefalomielitis diseminada aguda.

Eventos vasculares

Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial en pacientes tratados con las dosis más elevadas de Fingolimod (1,25 mg).

Sistema respiratorio

Durante el primer mes de tratamiento con Fingolimod se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el mes 24 de tratamiento, la disminución de los valores basales, en porcentaje del valor de referencia teórico del VEF1, fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO, las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo para virus Epstein Barr (EBV) sobre una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) con EM expuestos a la dosis recomendada de Fingolimod 0,5 mg o superior. Esta incidencia de 3 de cada 10.000 pacientes-año (95% IC: 0,6-8,8 de cada 10.000 pacientes-año) es comparable a la incidencia de 1,9 de cada 10.000 pacientes en la población general.

Síndrome hemofagocítico

Enfermedad rara asociada a distintas enfermedades autoinmunes.

Experiencia post-comercialización

En el escenario post-comercialización, bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con ritmo de escape de la unión han sido observados durante el período de observación de 6 horas luego de la administración de la primera dosis de Fingolimod. Eventos aislados de tardía aparición, incluyendo asistolia transitoria y muerte sin causa aparente, han ocurrido dentro de las 24 horas luego de la toma de la primera dosis de Fingolimod. Estos eventos ocurrieron en presencia de medicaciones concomitantes y/o enfermedad pre-existente, por lo que la relación con Fingolimod es incierta. También han sido reportados casos de síncope luego de la primera dosis de Fingolimod.

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 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con reactividad de la pequeña vía aérea. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo con hemodiálisis ni con plasmaféresis. Si la sobredosis constituye la primera exposición a Fingolimod, es

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardiaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.
Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardiaco 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 mseg, 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. No existe tratamiento específico en caso de sobredosificación. El efecto del fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores. Frente a una sobredosis se deberá instituir tratamiento sintomático y medidas de soporte cardiovascular y respiratorio cuando se las requiera. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 14, 28 y 500 cápsulas, siendo la última PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MODO DE CONSERVACION
Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.998.
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-12056450-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-52876481-Prospecto Finglid

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.27 17:13:01 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.27 17:13:05 -03'00'