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

Disposición

Número: DI-2019-3424-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000204-17-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000204-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FINGOLIMOD ASPEN y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 26/02/2019 10:26:06, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 26/02/2019 10:26:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 12/07/2017 08:52:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 12/07/2017 08:52:28.

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

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 26/02/2019 10:26:06 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000204-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.04.16 18:56:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.16 18:56:44 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FINGOLIMOD ASPEN
FINGOLIMOD 0.5 mg
CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición Cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato 0.56 mg)	0.50 mg
Manitol	46.48 mg
Estearato de magnesio	0.96 mg
Componentes de la cápsula	
Dióxido de titanio	0.015 mg
Gelatina incolora	49.985 mg

Lea atentamente este prospecto en su totalidad antes de empezar a utilizar el medicamento.
Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.
Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No lo utilice para tratar otras enfermedades; no se lo dé a otras personas. Podría dañarlos, incluso si los signos de la enfermedad son los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor dígaselo a su médico o farmacéutico.

- ¿Qué es Fingolimod Aspen y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y mientras toma Fingolimod Aspen?
- ¿Cómo tomar Fingolimod Aspen?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Fingolimod Aspen?
- Presentaciones

¿Qué es Fingolimod Aspen y para qué se utiliza?

¿Qué es Fingolimod Aspen?

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

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC), especialmente el trabajo del cerebro y la médula espinal. La inflamación que se produce en la esclerosis múltiple destruye la vaina de protección (denominada mielina) que rodea a los nervios del sistema nervioso central e impide que éstos funcionen correctamente. Este proceso se llama desmielinización.

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

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

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

¿Para qué se utiliza Fingolimod Aspen?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fingolimod Aspen es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra en forma oral.

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

¿Cómo funciona Fingolimod Aspen?

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

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

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

¿Qué necesita saber antes y mientras toma Fingolimod Aspen?

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

Advertencias y precauciones

- Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Aspen se le hará un primer electrocardiograma (ECG) con el fin de verificar el estado de su corazón; después de haber tomado la primera dosis de Fingolimod Aspen, al final del período de observación de 6 horas, se le hará un segundo electrocardiograma. Permanecerá usted bajo los cuidados de un profesional sanitario, que verificará cada hora su frecuencia cardíaca y su tensión arterial durante un período de 6 horas. En caso de que el trazado de su electrocardiograma muestre anomalías o una frecuencia cardíaca lenta al final del período de observación de 6 horas, quizá haya que prolongar la observación durante más tiempo a cargo de un profesional sanitario, incluso durante la noche si es necesario. Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted esté comenzando de nuevo el tratamiento después de una interrupción en la terapia con Fingolimod Aspen, dependiendo de la duración de la pausa y cuánto tiempo usted ha estado recibiendo el tratamiento.

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

Usted no debe tomar Fingolimod Aspen si:

- ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III / IV.
- tiene historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que tenga un marcapaso.
- intervalo QTc ≥500 ms al inicio del tratamiento.
- Si está en tratamiento con sustancias para los latidos irregulares del corazón tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si es alérgico (hipersensible) a fingomilod o a cualquiera de los demás componentes de Fingolimod Aspen listados al final de este prospecto. Si usted cree que puede ser alérgico, pida consejo a su médico.

Además informe a su médico antes de tomar Fingolimod Aspen:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Si alguno de los siguientes puntos aplica a Usted, **informe a su médico antes de tomar Fingolimod Aspen**:

- **Si Ud. no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela.** Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra este virus, y puede decidir vacunarlo si Ud. no tiene los anticuerpos contra este virus. En este caso, Ud. comenzará el tratamiento con Fingolimod Aspen un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.
- **Si su respuesta inmunitaria está debilitada** (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen al sistema inmunitario, ver "Uso de otros medicamentos"). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. Fingolimod Aspen reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Fingolimod Aspen (y hasta dos meses después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad.
- Si usted tiene una infección, dígale a su médico antes de tomar Fingolimod Aspen. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y en ocasiones mortales. Antes de comenzar a tomar Fingolimod Aspen, su médico confirmará si usted tiene suficientes glóbulos bancos en su sangre.
- **Si tiene pensado recibir una vacuna.** Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas ("vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos") durante el tratamiento con Fingolimod Aspen y hasta dos meses después de su finalización (ver "Uso de otros medicamentos").
- **Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular, ver a continuación), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes.** El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod Aspen y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod Aspen, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes. Después de comenzar el tratamiento con Fingolimod Aspen, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que permite ve Fingolimod Aspen formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). Fingolimod Aspen puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir durante los primeros cuatro meses de tratamiento con Fingolimod Aspen. Usted tiene más probabilidades de padecer un edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación del ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio los síntomas pueden estar ausentes. Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico podría pedir que le hagan a usted un examen del ojo, particularmente si: el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si parece una mancha ciega (escotoma) en el centro de su campo visual, o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.
- **Si tiene problemas de hígado.** Usted deberá hacerse un análisis de sangre antes de comenzar a tomar Fingolimod Aspen para verificar su función hepática.
  Fingolimod Aspen puede afectar la función hepática. Fingolimod Aspen puede interferir los resultados de las

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pruebas de la función del hígado (hepática). Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, la orina anormalmente oscura, o padece náuseas, vómitos y cansancio durante el tratamiento, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría llevar a cabo análisis de sangre para vigilar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con Fingolimod Aspen si su problema hepático es grave.

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los síntomas siguientes o enfermedades **durante** el tratamiento con Fingolimod Aspen porque puede ser serio:

- Si usted cree que su EM está empeorando (ej. debilidad o cambios visuales) o si nota síntomas nuevos o inusuales, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y denominado **leucoencefalopatía multifocal progresiva** (LMP).
- Si usted cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, se siente como si estuviera engripado o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (estos pueden ser síntomas de una infección por hongos o meningitis).
- Una condición llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ha sido comunicada raramente en pacientes con EM tratados con Fingolimod Aspen. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza severo, confusión, convulsiones y cambios en la visión.
- Un tipo de cáncer de piel llamada carcinoma de células basales (BCC) y otras neoplasias cutáneas han sido reportadas en pacientes con EM tratados con Fingolimod Aspen. Los síntomas de BCC puede incluir nódulo cutáneo (ej. nódulos nacarados brillantes), parches o llagas abiertas que no cicatrizan en pocas semanas. Los síntomas de otras neoplasias cutáneas pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido cutáneo (por ejemplo, lunares inusuales) que pueden presentarse como un cambio de color, forma o tamaño a lo largo del tiempo.

Uso de otros medicamentos

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

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

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

Toma de Fingolimod Aspen con alimentos y bebidas

Fingolimod Aspen puede tomarse con o sin alimentos.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo y lactancia
Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Fingolimod Aspen y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con el médico acerca de los riesgos asociados al uso de Fingolimod Aspen durante el embarazo y la lactancia, y acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con Fingolimod Aspen y en los dos meses posteriores al mismo.
Si usted está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico.
Si usted se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod Aspen, dígaselo al médico de inmediato. Ambos decidirán qué es lo mejor para usted y su bebé.
Usted no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Fingolimod Aspen. Fingolimod Aspen pasa a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante.
Si usted recibe tratamiento con Fingolimod Aspen, consulte con el médico antes de dar de amamantar a su bebé.
Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento, si usted está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas:
El médico le dirá si su enfermedad le permite conducir vehículos o utilizar máquinas sin peligro. No cabe esperar que Fingolimod Aspen afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

¿Cómo tomar Fingolimod Aspen?
Tome siempre Fingolimod Aspen exactamente como su médico le ha dicho. No sobrepase la dosis recomendada. Su médico podría solicitarle un análisis de sangre y un exámen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento. Su primera dosis de Fingolimod Aspen será administrada en el consultorio o la clínica de dicho profesional donde será observado por las siguientes 6 horas.

Cuánto Fingolimod Aspen tomar
La dosis es una cápsula al día (0,5 mg de fingolimod).

Cómo y cuándo tomar Fingolimod Aspen
Tome Fingolimod Aspen una vez al día con medio vaso de agua. Fingolimod Aspen puede tomarse con o sin alimentos. La toma de Fingolimod Aspen todos los días a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

Duración del tratamiento con Fingolimod Aspen
No deje de tomar Fingolimod Aspen ni cambie la dosis sin consultar con el médico.
Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Fingolimod Aspen, consulte con el médico o el farmacéutico.
Si usted toma más Fingolimod Aspen del que debiera o si ha tomado una primera dosis de Fingolimod Aspen por error Si ha tomado muchas cápsulas de Fingolimod Aspen a la vez, o si ha tomado una primera dosis de Fingolimod Aspen por error, contacte al médico de inmediato.
Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG, y puede decidir monitorearlo durante la noche.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247

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

Si olvidó tomar una dosis de Fingolimod Aspen
Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la dosis siguiente en el horario que corresponda. No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.
Si usted ha tomado Fingolimod Aspen menos de 2 semanas, y olvida de tomar la dosis de un día, contacte a su médico de inmediato. Su médico puede decidir monitorearlo a usted en el momento de tomar la siguiente dosis.

Si suspende el tratamiento con Fingolimod Aspen
No deje de tomar Fingolimod Aspen ni cambie la dosis sin consultar con su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fingolimod (Fingolimod Aspen) permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la finalización del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (o cifra de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos secundarios descriptos en este prospecto.
Si usted es mujer, ver "Embarazo y Lactancia".
Si deja de tomar Fingolimod Aspen durante un día o más, durante el primer mes de tratamiento con Fingolimod Aspen, o si deja de tomar Fingolimod Aspen por más de 2 semanas después del primer mes en tratamiento con Fingolimod Aspen, el efecto inicial sobre su ritmo cardíaco puede ocurrir nuevamente. Al reiniciar el tratamiento con Fingolimod Aspen, su médico puede decidir monitorearlo en base a su frecuencia cardiaca y la presión sanguínea cada hora, realizarle los electrocardiogramas, o supervisarlo durante la noche.

Posibles efectos adversos
Como con cualquier medicamento, los pacientes tratados con Fingolimod Aspen pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Bronquitis, con síntomas como tos con flema, dolor de pecho y fiebre.
- Culebrilla (herpes zóster), con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, generalmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas posibles son: fiebre seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón o manchas rojas, con dolor agudo.
- Latido lento del corazón (bradicardia).
- Un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células basales (BCC), que a menudo aparece como un nódulo nacarado, aunque también puede tomar otras formas.

Poco frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Neumonía, con síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar.
- Edema macular (inflamación en la zona de visión central de la retina en el fondo del ojo), con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión [escotoma] en el centro del campo visual, visión borrosa y problemas para ver colores o detalles.
- Melanoma, un tipo de cáncer de piel que se desarrolla generalmente a partir de un lunar inusual (nevus). Los posibles signos de melanoma incluyen lunares que pueden cambiar de tamaño, forma, elevación o color con el tiempo, o nuevos lunares. Los lunares pueden picar, sangrar o ulcerar.
- Convulsión

Raros: podrían afectar a 1 de cada 1000 personas.

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

Muy raras: podrían afectar hasta 1 de cada 10.000.

- Tumores relacionados con infecciones del virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi).

Casos aislados:

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

Frecuencia desconocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción cutánea o urticaria con picazón, hinchazón de los labios, la lengua o la cara, que son más probables de ocurrir en el día de comenzar el tratamiento con Fingolimod Aspen.
- Trastorno cerebral raro causado por una infección y denominado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de LMP pueden ser similares a los de la EM (ej. debilidad o cambios visuales).
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección fúngica), incluyendo la meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.

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

Otros posibles efectos secundarios
Muy frecuentes: podrían 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 y fiebre.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).
- Dolor de cabeza.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Análisis de sangre que muestran niveles elevados de enzimas hepáticas.
- Tos.

Frecuentes: podrían afectar hasta 1 de cada 10 personas.

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

Frecuencia desconocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Náuseas

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, **dígaselo a su médico.**
Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníqueselo al médico o al farmacéutico.

¿Cómo conservar Fingolimod Aspen?
Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su envase original.

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.
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) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este último para Uso Hospitalario Exclusivo.

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

Este Medicamento está incluido en el PGR controlado por la ANMAT

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº: .....

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica Matrícula N°13.291

"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"

Fecha última revisión...../...../.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

FINGOLIMOD ASPEN
FINGOLIMOD 0.5 mg
CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición Cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato 0.56 mg)	0.50 mg
Manitol	46.48 mg
Estearato de magnesio	0.96 mg
Componentes de la cápsula	
Dióxido de titanio	0.015 mg
Gelatina incolora	49.985 mg

ACCION TERAPEUTICA
Inmunomodulador

CODIGOATC
L04AA27

INDICACIONES Y USO
FINGOLIMOD ASPEN está indicado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

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 ínfimas Fingolimod fosfato se une al receptor 1, 3 y 4 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales del Sistema Nervioso Central (SNC). 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 de este modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células proinflamatorias Th17, en el SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión de tejido nervioso. Los estudios en animales y los experimentos in vitro indicaron que Fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la Esclerosis Múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neuronales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con Fingolimod aumenta los niveles de factor de neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras.

Farmacodinamia

Efectos sobre el Sistema inmunitario
En aproximadamente 4-6 horas después de la primara 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 /a frecuencia y ritmo cardíaco
Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca 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.

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

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

Farmacocinética
Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod-fosfato.

Absorción
Fingolimod se absorbe de forma lenta (tmáx de 12-16 horas) y considerable (≥85%; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%).
La ingestión de alimentos no altera la Cmáx de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Fingolimod ASPEN se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 ó 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces mayores que la dosis inicial.

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

Metabolismo
La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva al meta bolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiómero del fingolimod-fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por la isoforma 4F2 del citocromo P450 y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tras administraciones orales únicas de [14C]-fingolimod, los principales componentes en sangre relacionados a fingolimod, a juzgar por su contribución al ABC del total de componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod-fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), el cerámido M29 (8,9%) y el cerámido M30 (7,3%).

Eliminación
El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es 6,3 ± 2,3L/h, y el promedio de la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod-fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos.
Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod-fosfato no se excretan de forma intacta en la orina, pero son los componentes mayoritarios de 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.

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

Poblaciones especiales
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 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.

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

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

Datos pre clínicos 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 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); 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 esperma/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 embriofetal, 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 periodo 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.

POSOLOGIA Y 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.

Monitoreo de la primera dosis

El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1), aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

El inicio del tratamiento con Fingolimod se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del pulso y la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del periodo de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.

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

- Si la frecuencia cardiaca 6 horas después de administrar la dosis es < 45 latidos por minutos o el valor minino posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).

- Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de Segundo grado o mayor.

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.
Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Fingolimod, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.
Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardiaca, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobilz de tipo 11) o mayor, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardiaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o períodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms (mujeres) 0>450 ms (varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, o en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del 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, meta dona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 horas con ECG continuo bajo supervisión médica.
La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardiaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina), u otras substancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). 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 cardiaca, 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 el tratamiento con Fingolimod se interrumpe más de dos semanas podrían repetirse los efectos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca al reanudarlo, en cuyo caso valen las mismas precauciones que se aplican al instaurar la terapia.

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

Sí se suspende el tratamiento con Fingolimod por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento; podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera de la primera dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis.
Son recomendados después de la interrupción de un día o más; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debería disponer de un examen oftalmológico.

Poblaciones especiales

Población Geriátrica
FINGOLIMOD ASPEN debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más

Población pediátrica
FINGOLIMOD ASPEN, no está indicado en niños. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños de O a 18 años.

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

Alteración hepática
FINGOLIMOD ASPEN 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
FINGOLIMOD ASPEN 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.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).

- Procesos cancerígenos activos conocidos. excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

No se recomienda el uso de fingolimod en pacientes con:

- Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o superior y/o enfermedad del nodo sinusal.
- Prolongación del intervalo QT.
- Historia de bradicardia sintomática, síncope, enfermedad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada y apnea del sueño severa.
- Utilización concomitante de antiarrítmicos como quinidina, amiodarona, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio bradicardizantes y digoxina. En estos pacientes, el tratamiento con fingolimod debe considerarse solamente si los beneficios superan ampliamente los riesgos.

En todos los pacientes, el seguimiento luego de la primera dosis debe incluir:

- Un ECG de 12 derivaciones antes de la administración de la primera dosis, y a las 6 hs.
- Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca cada hora, durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis.

Si luego del período inicial de 6 horas la frecuencia cardíaca disminuye respecto de su valor basal, el monitoreo debe extenderse por lo menos dos horas o hasta el incremento de la frecuencia cardíaca. El monitoreo debe extenderse más allá de las dos horas y hasta la resolución completa en los siguientes casos:

- Bloqueo auriculoventricular.
- Frecuencia cardíaca inferior a 45 latidos por minuto.
- Intervalo QT mayor a 500 ms.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

- 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, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente.

Después 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 post-dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance 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.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolimod y trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las
6 horas, la frecuencia cardiaca es <45 lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o 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 (al menos durante toda la noche).

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o superior, síndrome del seno enfermo, bloqueo cardiaco sinoauricular, una historia de bradicardia sintomática o síncope recurrente, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc>470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)). Como una bradicardia significativa puede ser mal tolerada en pacientes con cardiopatía isquémica conocida (incluyendo angina de pecho), enfermedad cerebrovascular, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de paro cardiaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave, no se debe utilizar Fingolimod en estos pacientes. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos 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 cardiaco, Fingolimod no se debe utilizar concomitantemente con estos medicamentos.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardiaco. El tratamiento con Fingolimod no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardiaco. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Fingolimod, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco 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.

Con la reanudación del tratamiento con Fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular dependendiendo 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.
- 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.

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Antes de administrar la primera dosis de Fingolimod, se realizará un electrocardiograma basal a todos los pacientes.
- A lo largo de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Fingolimod, se deberá realizar una estrecha vigilancia del paciente de acuerdo con lo siguiente: o Monitorización electrocardiográfica continúa. o Mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca al menos cada hora.
- Si durante estas 6 primeras horas postratamiento el paciente presenta algún signo o síntoma de alteración de la función cardiaca, será necesario prolongar el tiempo de monitorización.
- Se deberá instruir a los pacientes para que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si presentan algún signo o síntoma de afectación de la función cardiaca.

-Intervalo QT

En un amplio estudio con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTcI cuando todavía persistía el efecto cronótropo negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del fingolimod y la prolongación del QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. 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, hipocalemia o prolongación congénita del intervalo QT.

-Infecciones

Riesgo de infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Fingolimod es la reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos al 20 o 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).
Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza seria, incluyendo infecciones oportunistas.
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir dentro de los seis meses o después de la discontinuación del tratamiento previo). Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con Fingolimod si un paciente desarrolla una infección seria, y reevalúe los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Fingolimod deberá ser demorado en pacientes con infecciones activas severas o crónicas hasta su resolución. Se deberán utilizar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas en los pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Debido a que la eliminación de fingolimod puede tardar hasta dos meses después de la discontinuación definitiva del tratamiento con Fingolimod, se deberá continuar el monitoreo para detectar signos de infección durante dicho período (véase "Discontinuación definitiva del tratamiento").
Se deberá instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a un médico.
En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple controlados con placebo, la tasa global de infecciones (72%) con Fingolimod fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zoster, la gripe, la sinusitis y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Fingolimod. Las infecciones serias ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo tratado con Fingolimod 0,5 mg frente a 1,6% en el grupo tratado con placebo.

Infecciones virales por herpes

En un estudio clínico controlado con placebo, la tasa de infección herpética fue del 9% en pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y del 7% en el grupo tratado con placebo. Dos pacientes fallecieron por infecciones herpéticas durante el estudio clínico. Un fallecimiento fue causado por el virus del herpes zoster primario diseminado y el otro caso por encefalopatía del virus del herpes simple. En ambos casos los pacientes tomaban dosis de 1,25 mg de fingolimod (dosis mayor a la recomendada de 0,50 mg) y altas dosis de corticosteroides para tratar una supuesta recaída de esclerosis múltiple.
En el contexto posterior a la comercialización, se han informado eventos serios potencialmente fatales de infecciones diseminadas por varicela-zoster y herpessimplex, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica, en pacientes tratados de Fingolimod de 0,5 mg. Uno de estos eventos fue fatal. Incluyen infecciones herpéticas diseminadas en el diagnóstico diferencial de pacientes que están recibiendo Fingolimod y presentan una recidiva atípica de MS o falla multiorgánica.

Infecciones por criptococos

Se han informado infecciones criptocócicas, que incluyen casos de meningitis criptocócica en el contexto posterior a la comercialización tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La meningitis criptocócica puede ser fatal. Por esta razón, los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron Fingolimod no recibieron ningún tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides, o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la MS. Se esperaría que el uso concomitante de Fingolimod con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión (véase Interacciones medicamentosas).
Al sustituir con Fingolimod a los medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores, se deberá considerar la duración de sus efectos y el modo de acción a fin de evitar efectos inmunosupresores aditivos involuntarios.
Se debe instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a sus médicos. Si el paciente contrae una infección severa, se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con Fingolimod y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

Prueba de anticuerpos contra el virus varicela zoster/vacunación

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Fingolimod Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra la varicela, se sometan a las pruebas de anticuerpos del virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga un efecto protector pleno.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Posteriormente a la comercialización se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). La PML es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC que normalmente sólo se produce en los pacientes inmunocomprometidos, que generalmente puede ser fatal o causar una discapacidad severa. Han habido casos de PML tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de PML parece ser mayor para los pacientes en Japón; las razones son actualmente desconocidas. Se han producido otros casos de PML en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la PML. Un paciente desarrolló PML luego de tomar Fingolimod durante aproximadamente 2,5 años. Un paciente desarrolló PML luego de tomar Fingolimod durante aproximadamente 4 años. El diagnóstico de PML se basó en lo hallado en estudios de resonancia magnética y en la detección del ADN del virus JC en el fluido cerebroespinal, en ausencia de signos clínicos o síntomas específicos de PML.
Los pacientes no tenían otras afecciones sistémicas identificadas resultantes en una función comprometida del sistema inmunitario y no habían sido previamente tratados con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la PML. Los pacientes tampoco tomaron medicamentos inmunomoduladores ni inmunosupresores en forma concomitante.
Los médicos deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de PML. Los signos de PML pueden ser evidentes en la MRI antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la PML son diversos, progresan de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, visión distorsionada y cambios en el pensamiento, memoria y orientación llevando a confusión y cambios de personalidad. Si se sospecha de PML, el tratamiento con Fingolimod deberá discontinuarse hasta que la sospecha de PML se haya excluido.

Tras la revisión periódica de los datos de seguridad sobre fingolimod, se han constatado riesgos asociados a su efecto inmunosupresor, en particular la aparición de infecciones incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), cáncer cutáneo de células basales y linfoma.
Se recomienda a los profesionales:

- Vigilar la posible aparición de LMP e informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de la misma. En caso de sospecha de LMP se debe suspender el tratamiento con fingolimod hasta que esta se haya descartado.
- No iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes con infección grave activa hasta su completa resolución y valorar la suspensión del mismo en el caso de aparición de infección grave.
- Vigilar la aparición de lesiones cutáneas, llevando a cabo una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo.

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia, se ha identificado el riesgo de algunas reacciones adversas graves relacionadas con su carácter inmunosupresor como son:

- Infecciones oportunistas, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): el efecto inmunosupresor de fingolimod aumenta el riesgo de infecciones virales (herpes simple, varicela zoster), fúngicas (por ejemplo meningitis criptocócica) o bacterianas (micobacterias atípicas). Los datos recogidos hasta la fecha muestran que se ha notificado un número elevado de infecciones, algunas de ellas graves. En relación con la LMP, se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con fingolimod a nivel mundial, concretamente 3 casos confirmados en pacientes sin tratamiento previo con natalizumab y otros 17 casos sopechosos de LMP en los que el paciente había recibido previamente con natalizumab. La LMP es una enfermedad desmielinizante de frecuencia rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente, causada por el virus John Cunningham (VJC). Se desconoce la influencia de la linfopenia en la exactitud del test de anticuerpos frente al VJC, adicionalmente se debe considerar que un resultado negativo en este test no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.
- Carcinoma cutáneo de células basales y linfoma: se han notificado casos de carcinoma de células basales. Estos casos proceden tanto de los ensayos clínicos como de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas después de la comercialización. Adicionalmente, se han notificado casos de linfoma en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes tratados con fingolimod. El uso de fingolimod está contraindicado en pacientes con enfermedad maligna activa. Basándose en los datos disponibles y con objeto de prevenir los riesgos asociados a fingolimod, relacionados con su efecto inmunosupresor, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar la posible aparición de LMP e informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de la misma, recomendándoles que busquen atención médica en el caso de que estos aparezcan. • Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod debe disponerse de una resonancia magnética (RNM) cerebral de referencia (realizada durante los tres meses previos).
- Prestar atención durante las resonancias magnéticas rutinarias a la posible aparición de lesiones que sugieran LMP, y suspender el tratamiento en caso de sospecha y hasta esta se haya descartado
- No iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes con infección grave activa hasta su completa resolución y valorar la suspensión del mismo en el caso de aparición de infección grave. Deben reconsiderarse los beneficios y riesgos antes de reiniciar el tratamiento con fingolimod.
- Continuar vigilando la posible aparición de infecciones después de la suspensión del tratamiento ya que el tiempo de eliminación de fingolimod puede prolongarse hasta dos meses.
- Vigilar la aparición de lesiones cutáneas, llevando a cabo una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento y, al menos, anualmente a lo largo del mismo. Finalmente, se recuerda que antes de iniciar el tratamiento con fingolimod se debe disponer de un hemograma reciente con objeto de descartar el efecto inmunosupresor de tratamientos previos, realizándose además controles periódicos (p. ej. cada tres meses) y en caso de signos de infección.

-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 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

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- glutamiltransferasa (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 de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción 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 demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod.
Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles 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 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 (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 hepáticas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

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

-Función renal

El nivel sanguíneo de algunos metabolitos de Fingolimod en sangre aumentó (hasta 13 veces) en pacientes con insuficiencia renal severa. No se exploró en su totalidad la toxicidad de estos metabolitos. No se evaluó el nivel sanguíneo de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

-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 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses 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 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% 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 mes 1 se observó un leve descenso dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables.

Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

-Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones con el uso de Fingolimod en ensayos clínicos y en experiencias posteriores a la comercialización. Se desconoce si estos eventos estuvieron relacionados con los efectos de la esclerosis múltiple sola, con Finglimod con una combinación de ambos.

-Descripción de los aspectos de seguridad de especial interés Eventos vasculares-

En los estudios clínicos de fase III, se han registrado casos raros de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg de fingolimod). También se han comunicado casos esporádicos de accidentes hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en los estudios clínicos y desde la comercialización del producto, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

-Linfomas

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

-Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad por Fingolimod, deberá considerarse la vida media y el modo de acción de la otra terapia con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) para garantizar que cualquier efecto inmune de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) haya sido resuelto.

Interferón beta, acetato de glatiramer o dimetil fumarato

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Natalizumab o teriflunomida
Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se les sustituye a los pacientes estas terapias por Fingolimod por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para iniciar la terapia con Fingolimod, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Fingolimod.
La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses después de la discontinuación.

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

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

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

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

-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.

-Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Se han informado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con dosis de 0,5 mg, en estudios clínicos y en el contexto posterior a la comercialización. Los síntomas informados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Fingolimod debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

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 natalizumad 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.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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).

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. Es improbable 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 del 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 desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de Fingolimod y Fingolimod P.

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

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

Transportadores
No es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de comedicamentos o de productos biológicos transportados por los polipéptidos OATP1B1, OATP1B3 o NTCP. Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de comedicamentos o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (MXR), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), ni el transporte mediado por la proteína MDRI a concentraciones terapéuticas.

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

Ciclosporina
La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través del CYP3A4 y revelan que la inhibición potente de los transportadores PgP, MRP2 y OATP-C no afecta al destino de fingolimod.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ketoconazol
La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato del fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor), lo cual indica que los inhibidores potentes del CYP3A o del CYP4F afectan mínimamente a la farmacocinética de fingolimod.

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

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

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

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 dados de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

Parto:
No se dispone de datos sobre los efectos de Fingolimod en el parto.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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. (ver tema Bradiarritmia).

REACCIONES ADVERSAS
Un total de 1703 pacientes que recibieron Fingolimod en dosis de 0,5 ó 1,25 mg constituyeron la población de análisis de la seguridad en los dos estudios de fase III efectuados en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente. El estudio fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). En dicho ensayo, las reacciones adversas más graves con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥10%) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, gripe, diarrea, dorsalgia, elevaciones de enzimas hepáticas y tos. Entre los acontecimientos adversos descriptos con una incidencia superior al 1% que exigieron la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de las transaminasas séricas (3,8 %).
Las reacciones adversas de otro estudio, un ensayo clínico comparativo con interferón β-la, de 1 año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las del estudio mencionado anteriormente, si se toma en consideración la diferente duración de los ensayos.
Las reacciones adversas se citan con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 - Reacciones adversas descriptas en ≥1 % de los pacientes del primer estudio con una frecuencia ≥1 % con Fingolimod 0,5 mg que con el placebo

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	**Placebo N=418 %**	**Fingolimod 0,5mg N=425 %**	**Fingolimod 1,25mg N=429 %**	**Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg**
Infecciones				
Infecciones por virus de la gripe	41 (9,8)	55 (12,9)	40 (9,3)	*Muy frecuente*
Bronquitis	15 (3,6)	34 (8,0)	39 (9,1)	*Frecuente*
Sinusitis	19 (4,5)	28 (6,6)	27 (6,3)	*Frecuente*
Gastroenteritis	13 (3,1)	19 (4,5)	18 (4,2)	*Frecuente*
Neumonía*	1 (0,2)	2 (0,5)	7 (1,6)	*Poco frecuente*
Infecciones por virus del herpes*	33 (7,9)	37 (8,7)	25 (5,8)	*Frecuente*
Tiñas	6 (1,4)	16 (3,8)	6 (1,4)	*Frecuente*
Trastornos cardíacos				
Bradicardia	4 (1,0)	15 (3,5)	10 (2,3)	*Frecuente*
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	96 (23,0)	107 (25,2)	114 (26,6)	*Muy frecuente*
Mareos	23 (5,5)	31 (7,3)	30 (7,0)	*Frecuente*
Parestesia	18 (4,3)	23 (5,4)	17 (4,0)	*Frecuente*
Migraña	6 (1,4)	20 (4,7)	15 (3,5)	*Frecuente*
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	31 (7,4)	50 (11,8)	40 (9,3)	*Muy frecuente*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Dolor de espalda	29 (6,9)	50 (11,8)	45 (10,5)	*Muy frecuente*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eczema	8 (1,9)	14 (3,3)	15 (3,5)	*Frecuente*
Alopecia	10 (2,4)	15 (3,5)	9 (2,1)	*Frecuente*
Prurito	5 (1,2)	11 (2,6)	4 (0,9)	*Frecuente*
Pruebas complementarias				
Aumento de alanina - transaminasa (ALAT)	16 (3,8)	43 (10,1)	50 (11,7)	*Muy frecuente*
Aumento de yg1utamiltransferasa (GGT)	4 (1,0)	22 (5,2)	32 (7,5)	*Frecuente*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Aumento de enzimas hepáticas	1 (0,2)	14 (3,3)	22 (5,1)	*Frecuente*
Disminución de peso	14 (3,3)	20 (4,7)	15 (3,5)	*Frecuente*
Aumento de triglicéridos en sangre	5 (1,2)	11 (2,6)	8 (1,9)	*Frecuente*
Anomalías en pruebas de la función hepática	1 (0,2)	6 (1,4)	7 (1,6)	*Frecuente*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	34 (8,1)	43 (10,1)	37 (8,6)	*Muy frecuente*
Disnea	19 (4,5)	34 (8,0)	28 (6,5)	*Frecuente*
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	28 (6,7)	33 (7,8)	26 (6,1)	*Frecuente*
Trastornos oculares				
Dolor ocular	6 (1,4)	10 (2,6)	8 (1,9)	*Frecuente*
Visión borrosa	6 (1,4)	15 (3,5)	8 (1,9)	*Frecuente*
Edema macular	0(0,0)	0(0,0)	7 (1,6)	*Poco frecuente*+*
Trastornos vasculares				
Hipertensión	16 (3,8)	27 (6,4)	28 (6,5)	*Frecuente*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Leucopenia	1 (0,2)	12 (2,8)	27 (6,3)	*Frecuente*
Linfopenia	2 (0,5)	15 (3,5)	23 (5,4)	*Frecuente*

* Posible relación con el fármaco investigado.
+ No comunicada con la dosis de 0,5 mg en el estudio1, pero se registraron casos en otros estudios con dicha dosis.
La categoría de frecuencia se basa en la incidencia registrada con la dosis de 0,5 mg en el ensayo 2.

Infecciones
En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (72%) y de infecciones graves (2%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, hubo más casos de infecciones de las vías respiratorias bajas, bronquitis y neumonías en los pacientes que recibieron Fingolimod.
Se registraron dos casos graves de infección herpética diseminada con la dosis de 1,25 mg, que resultaron ser mortales: un caso de encefalitis herpética en un paciente a quien se administró una terapia con Aciclovir una semana más tarde de lo previsto y otro caso de infección primaria diseminada por virus de la varicela-zóster en un paciente que nunca había padecido varicela y que recibió un tratamiento simultáneo con dosis elevadas de corticoides contra una recidiva de esclerosis múltiple.

Edema macular
En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,4 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod y en el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg. La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante las primeras 3 ó 4 semanas de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftalmológico ordinario. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.
La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 20% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).
No se ha estudiado la administración de Fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 ó 5 mg de fingolimod duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Bradiarritmia
El inicio del tratamiento con Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").
En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 ó 5 horas después de dicha ingestión, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardiaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.
En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón β-1a intramuscular y en el 1,5% de los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,5% de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg.
Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el período de observación de seis horas en pacientes tratados con Fingolimod. El paciente se recuperó espontáneamente.
Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización solían ser transitorios, asintomáticos y se resolvían en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos un paciente del grupo de 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).
Desde la comercialización de Fingolimod, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. La comedicación o las enfermedades preexistentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Fingolimod es dudosa.

Presión arterial
En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,1 % de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes del grupo del placebo.

Transaminasas hepáticas
En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el 8,5% y el 1,9% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores (≥3x LSN) e igual o superior al quíntuple de dicho límite (≥5x LSN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,7% y 1,0% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 3 ó 4 meses. Las concentraciones plasmáticas de transaminasas volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Fingolimod aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de transaminasas hepáticas ≥5x LSN y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses.

Aparato Respiratorio
Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento con fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue de 3,1 % para fingolimod 0,5 mg y 2,0% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento. Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,8 % para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios vasculares
En los ensayos clínicos de fase III, se han registrado casos raros de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg de fingolimod). En los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto, se han registrado casos raros de síndrome de encefalopatía reversible posterior con la dosis de 0,5 mg. También se han comunicado casos esporádicos de accidentes hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas
En los ensayos clínicos efectuados antes de la comercialización, se han descripto casos de linfoma (trastornos linfoproliferativos cutáneos de linfocitos T o linfoma difuso de linfocitos B) en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron Fingolimod en la dosis recomendada de 0,5 mg o en una dosis mayor. Dado el número reducido de casos notificados y la duración breve de la exposición, la relación con Fingolimod es incierta.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

CONSERVACION

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

PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este último para Uso Hospitalario Exclusivo.

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

Este Medicamento está incluido en el PGR controlado por la ANMAT

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº: .....

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica Matrícula N°13.291

"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"

Fecha última revisión...../...../.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios Aspen
Nuestro Valor es la Salud

PROYECTO DE ESTUCHE ENVASE PRIMARIO

FINGOLIMOD ASPEN

FINGOLIMOD 0.5 mg

CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato 0.56 mg)	0.50 mg
Manitol	46.48 mg
Estearato de magnesio	0.96 mg
Componentes de la cápsula	
Dióxido de titanio	0.015 mg
Gelatina incolora	49.985 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

Presentación: Envase conteniendo 14 cápsulas.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº: .....

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutico MN XXX

Nota: Igual texto para las presentaciones de 14, 28, 56 y 280 cápsulas. Este último para Uso Hospitalario Exclusivo.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios Aspen
Nuestro Valor es la Salud

PROYECTO DE ESTUCHE

FINGOLIMOD ASPEN

FINGOLIMOD 0.5 mg

CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta
Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato 0.56 mg)	0.50 mg
Manitol	46.48 mg
Estearato de magnesio	0.96 mg
Componentes de la cápsula	
Dióxido de titanio	0.015 mg
Gelatina incolora	49.985 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

Presentación: Envase conteniendo 14 cápsulas.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº: .....

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutico MN XXX

Nota: Igual texto para las presentaciones de 14, 28, 56 y 280 cápsulas. Este último para Uso Hospitalario Exclusivo.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

23 de abril de 2019

DISPOSICIÓN N° 3424

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

CERTIFICADO N° 58944

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000204-17-1

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg - CAPSULA DURA	655839

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 16 DE ABRIL DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 3424

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58944

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

Nº de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FINGOLIMOD ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

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

Excipiente (s)
MANITOL 46,48 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,96 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 0,015 mg CÁPSULA
GELATINA 49,98 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC CRISTAL

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 14 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER CONTENIENDO 14 CAPSULAS

2 BLISTER CONTENIENDO 28 CAPSULAS

4 BLISTER CONTENIENDO 56 CAPSULAS

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

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: DEBE MANTENERSE A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 ºC, PROTEGIDO DE LA LUZ, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Código ATC: L04AA27

Acción terapéutica: Inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIAS S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Expediente Nº: 1-0047-2000-000204-17-1

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-