República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5161-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-05705639-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-05705639-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD 0,25 mg – 0,5 mg; aprobado por Certificado N° 56.260.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD

0,25 mg – 0,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56.260, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-05705639-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.15 22:40:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.15 22:40:06 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

Novartis

GILENYA®
FINGOLIMOD

Cápsulas duras

Venta bajo receta Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Gilenya® 0,25 mg contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,28 mg).....0,25 mg

Excipientes: manitol 46,867 mg; hidroxipropilcelulosa 1,750 mg; hidroxipropilbetadex 0,603 mg; estearato de magnesio 0,500 mg.

Componentes de la cápsula: Gelatina 47,318 mg; Dióxido de titanio 0,634 mg; óxido de hierro amarillo/óxido férrico (E172, CI 77492) 0,048 mg; Tinta de impresión negra c.s.

Cada cápsula dura de Gilenya® 0,5 mg contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg).....0,5 mg

Excipientes: manitol 46,48 mg; estearato de magnesio 0,96 mg; óxido de hierro amarillo 0,164 mg; dióxido de titanio 1,022 mg; y gelatina 46,81 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunomodulador - Código ATC: L04A A27

INDICACIONES

Gilenya® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes adultos y pacientes pediátricos mayores de 10 años de edad con esclerosis múltiple recidivante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosina-cinasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en bajas concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el Sistema Nervioso Central (CNS). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos,

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el CNS, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indican que fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso sobre la esclerosis múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. Fingolimod ingresa en el CNS de los seres humanos y de los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con fingolimod aumenta los niveles del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras.

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

Efectos sobre la cantidad de células inmunitarias de la sangre. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, el recuento de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. Dicha cifra continúa disminuyendo a lo largo de dos semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de casi 500 células/µl (aproximadamente el 30% del recuento inicial). En el 18% de los pacientes se han observado valores mínimos por debajo de 200 células/µl en al menos una ocasión. El recuento bajo de linfocitos persiste con la administración diaria crónica. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfoides, y fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son linfocitos de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la vigilancia inmunitaria periférica. Este subgrupo de linfocitos normalmente no se traslada a los órganos linfoides y por ese motivo no resulta afectado por fingolimod. El recuento de linfocitos periféricos aumenta unos días después de discontinuar el tratamiento con fingolimod y el recuento generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el recuento de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmo cardiacos. Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular desde el inicio del tratamiento (véase "REACCIONES ADVERSAS"). El descenso máximo en la frecuencia cardiaca se observa en las 6 horas siguientes después de administrar la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardiaca regresa progresivamente a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

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 (CI) del 90% inferior o igual a 13,0 milisegundos (≤13,0 mseg.). No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del intervalo 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. En los estudios sobre esclerosis múltiple, no se apreció ninguna prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida a través del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) y del flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75}). Sin embargo, las dosis únicas ≥5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de las vías aéreas dependiente de la dosis. El tratamiento con múltiples dosis de fingolimod, de 0,5; 1,25 ó 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación ni de la desaturación de oxígeno con el ejercicio ni con un aumento en la respuesta de las vías aéreas a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los β-agonistas inhalatorios.

<u>Propiedades farmacocinéticas</u>

Absorción

Fingolimod se absorbe de forma lenta ($t_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (AUC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Gilenya® se puede administrar con independencia del horario de las comidas (véase "POSOLOGÍA / REGIMEN DE DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

Distribución

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

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200 ± 260 litros. Un estudio conducido en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis única intravenosa de fingolimod marcado con un isótopo del iodo demostró que fingolimod ingresa en el cerebro. En un estudio realizado en 13 varones enfermos de esclerosis múltiple que recibieron Gilenya® 0,5 mg/día en el estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y de fingolimod-fosfato) en el semen era más de 10000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Metabolismo

La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva al metabolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiómero del fingolimod-fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente por otras isoenzimas, y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras la administración de dosis orales únicas de [^{14}C]-fingolimod, los principales componentes en sangre relacionados con fingolimod, a juzgar por su contribución al AUC 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 metabolito ceramida M29 (8,9%) y el metabolito ceramida M30 (7,3%).

Eliminación

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

Linealidad

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

En los pacientes pediátricos, las concentraciones de fingolimod-fosfato aumentan de forma aparentemente proporcional a la dosis luego de la administración de dosis múltiples de 0,25 mg o 0,5 mg de fingolimod una vez al día.

<u>Poblaciones especiales</u>

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 ó 5 mg), cuando se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (Child-Pugh clase A, B y C), no reveló cambios en la $C_{máx}$ de fingolimod, pero sí un aumento del AUC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50% en la insuficiencia hepática moderada y severa. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), la $C_{máx}$ de fingolimod-fosfato se redujo en un 22%, y el AUC aumentó en un 38%. La farmacocinética de fingolimod-fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios sugiere que no es necesario modificar la dosis de

IF-2024-05988966-APN-DNPM#ANMAT
IF-2024-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B). Fingolimod deberá usarse con precaución en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

La concentración de fingolimod-fosfato en estado estacionario es similar tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

La seguridad y eficacia de Gilenya® en pacientes pediátricos menores a 10 años de edad no ha sido estudiada.

Pacientes geriátricos

El mecanismo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no sería necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada. Gilenya® deberá utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más, que reflejen una mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Origen étnico

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

Sexo

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha demostrado la eficacia de Gilenya® en dos estudios que evaluaron las dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®) administradas una vez al día en pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante recurrente. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos dos recidivas clínicas en los dos años anteriores a la aleatorización, o al menos una recidiva clínica durante el año anterior a dicha aleatorización, y que presentaban puntuaciones de entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Un tercer estudio dirigido a la misma población de pacientes se completó después del registro de Gilenya®.

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Gilenya® a dosis de 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día (dosis seleccionada en base al peso corporal y los niveles de exposición) en pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad con esclerosis múltiple recidivante recurrente.

Estudio CFTY720D2301 (FREEDOMS)

El estudio CFTY720D2301 (FREEDOMS) fue un estudio de Fase III controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de dos años de duración, conducido en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente que no habían recibido interferón β ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni natalizumab al menos en los 6 meses previos. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por MRI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas (ARR).

La edad mediana fue de 37 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 6,7 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=425), Gilenya® 1,25 mg (n=429), o placebo (n=418), durante 24

meses. La duración mediana de tratamiento fue de 717 días (Gilenya® 0,5 mg), 715 días (Gilenya® 1,25 mg) y 718,5 días (placebo).

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron placebo. El criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses se demoró considerablemente con el tratamiento con Gilenya® en comparación con el placebo. Ningún criterio de valoración reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1 Resultados de la MRI y clínicos del estudio FREEDOMS

	Gilenya 0.5 mg	**Gilenya 1.25 mg**	**Placebo**
Criterios clínicos	N=425	N=429	N=418
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0.18 (p<0.001*)	0.16 (p<0.001*)	0.40
Reducción relativa (porcentaje)	54	60	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	70.4 (p<0.001*)	74.7 (p<0.001*)	45.6
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0.70 (0.52, 0.96) (p=0.024*)	0.68 (0.50, 0.93) (p=0.017*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 6 meses)	*0.63 (0.44, 0.90)* *(p=0.012*)*	*0.60 (0.41, 0.86)* *(p=0.006*)*	
Criterios de valoración basados en la MRI			
Número de lesiones T_2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=370	n=337	n=339
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	0.0 (2.5) (p<0.001*)	0.0 (2.5) (p<0.001*)	5.0 (9.8)
Número de lesiones realzadas con Gd	n=369 (Mes 24)	n=343 (Mes 24)	n=332 (Mes 24)
Mediana (media) al Mes 6 Mes 12 Mes 24	 0.0 (0.2) 0.0 (0.2) 0.0 (0.2) (p<0.001* en cada momento)	 0.0 (0.3) 0.0 (0.3) 0.0 (0.2) (p<0.001* en cada momento)	 0.0 (1.3) 0.0 (1.1) 0.0 (1.1)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T_2	n=368	n= 343	n=339
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-1.7 (10.6) (p<0.001*)	-3.1 (1.6) (p<0.001*)	8.6 (33.8)
Cambio del volumen de lestiones hipertensas en T_1	n=346	n=317	n=305
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	0.0 (8.8) (p=0.012*)	-0.2 (12.2) (p=0.015*)	1.6 (50.7.)
Cambio porcentual del volumen cerebral	n=357	n=334	n=331
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-0.7 (-0.8) (p<0.001*)	-0.7 (-0.9) (p<0.001*)	-1.0 (-1.3)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

* Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidivas, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 o 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expansivas por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento y país; lesiones realzadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realzadas con Gd; y cambio porcentual de lesiones y volumen cerebral por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, país y el valor inicial correspondiente.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población ITT)

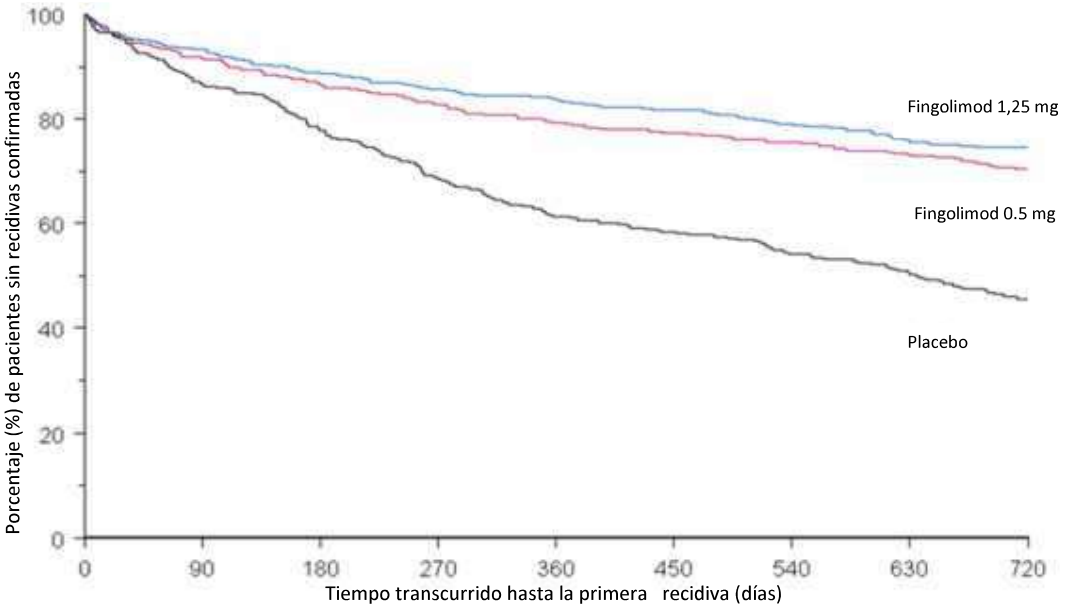
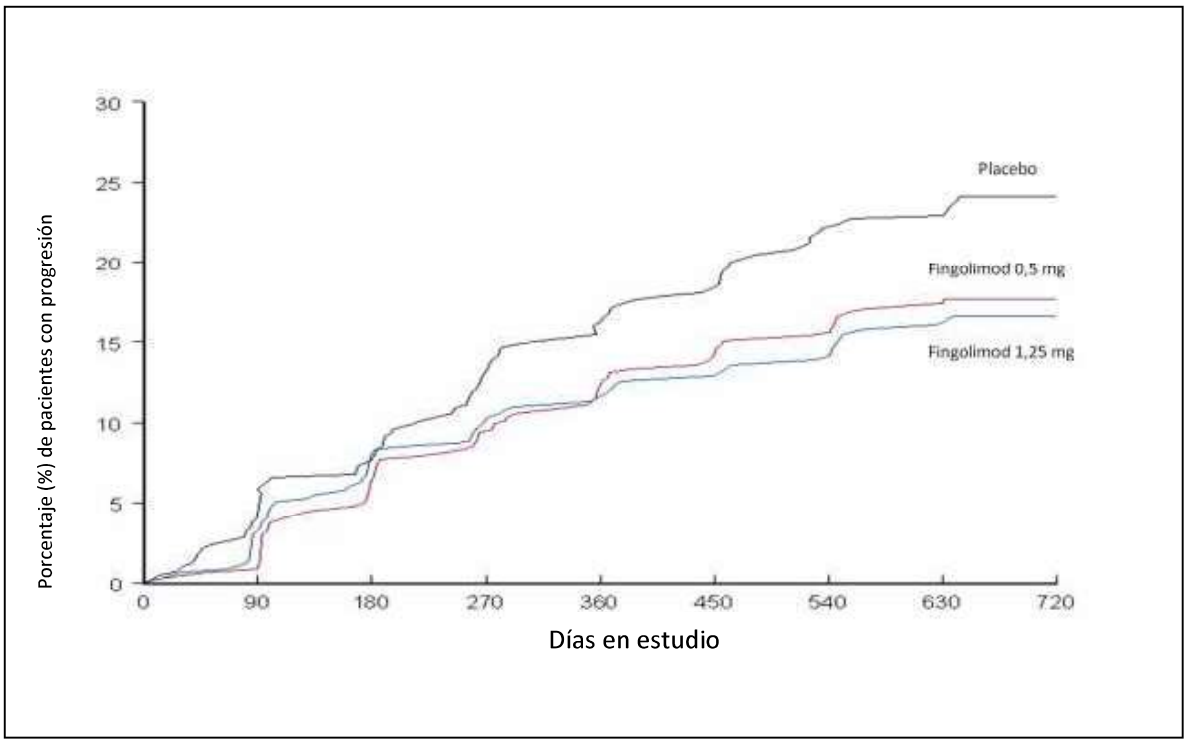


Figura 2 Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio FREEDOMS (población ITT)



Los pacientes que completaron el estudio FREEDOMS tenían la opción de ingresar a un estudio de extensión dosis-ciego CFTY720D2301E1. Novecientos veinte pacientes del estudio principal entraron en la extensión y fueron tratados con fingolimod (n=331 continuaron en 0,5 mg, 289 continuaron en 1,25 mg, 155 cambiaron de placebo a 0,5 mg, y 145 cambiaron de placebo a 1,25mg). Ochocientos once de estos pacientes (88,2%) tenían al menos 18 meses de seguimiento en la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición a fingolimod 0,5 mg (estudio principal + extensión) fue de 1782 días.

Al mes 24 del estudio de extensión, los pacientes que recibieron el placebo en el estudio principal tenían reducciones de 55% en la ARR, después de cambiar a fingolimod 0,5 mg (proporción de ARR: 0,45; CI del 95%: 0,32 a 0,62; p <0,001). La ARR para los pacientes que fueron tratados con fingolimod 0,5 mg en el estudio principal se mantuvo baja durante el estudio de extensión (ARR de 0,10 en el estudio de extensión).

<u>Estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II)</u>

El estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II) tuvo un diseño similar al del estudio D2301 (FREEDOMS): fue un estudio de fase III controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente que no habían recibido interferón β ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni tampoco natalizumab al menos en los 6 meses previos. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por

LF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

MRI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de valoración principal fue la tasa anualizada de recidivas (ARR).

La edad mediana fue de 40,5 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 8,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,5. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=358), Gilenya® 1,25 mg (n=370), o placebo (n=355), durante 24 meses.

La duración mediana de tratamiento fue de 719 días (Gilenya® 0,5 mg) y 719 días (placebo). Los pacientes asignados al azar al grupo de dosis 1,25mg de fingolimod fueron cambiados de manera ciega para recibir fingolimod 0,5 mg cuando se dispusiera de los resultados del estudio 2301, y confirmaron un mejor perfil de riesgo/beneficio de la dosis más baja. La dosis se cambió en 113 pacientes (30,5%) en este grupo de dosis, el tiempo medio en este grupo de 1,25 mg de fingolimod fue 496,1 días y 209,8 días en el grupo de fingolimod 0,5 mg.

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron placebo. El primer criterio de valoración secundario clave fue el cambio en el volumen cerebral con respecto al inicio. La pérdida de volumen cerebral fue significativamente menor con el tratamiento con Gilenya® en comparación con placebo. El otro criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a 3 meses, medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto al estado inicial en la EDSS (incremento de 0,5 puntos para los pacientes con EDSS inicial de 5,5) sostenido por 3 meses. El riesgo de progresión de la discapacidad para Gilenya® y para el grupo tratado con placebo no fue estadísticamente diferente.

Ningún criterio de valoración reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 2 y en la Figura 3.

Tabla 2 Resultados de la MRI y clínicos del estudio FREEDOMS II

	Gilenya 0.5 mg	**Gilenya 1.25 mg**	**Placebo**
Criterios clínicos	N=358	N=370	N=355
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0.21 (p<0.001*)	0.20 (p<0.001*)	0.40
Reducción relativa (porcentaje)	48	50	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	71.5 (p<0.001*)	73.2 (p<0.001*)	52.7
Riesgo de progresión de la discapacidad†			
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0.83 (0.61, 1.12) (p=0.227)	0.72 (0.53, 0.99) (p=0.041*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 6 meses)	0.72 (0.48, 1.07) (p=0.113)	0.72 (0.48, 1.08) (p=0.101)	
Criterios de valoración basados en la MRI			
Cambio porcentual del volumen cerebral	n=266	n=247	n=249
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-0.7 (-0.9) (p<0.001*)	-0.6 (-0.6) (p<0.001*)	-1.0 (-1.3)
Número de lesiones T_2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=264	n=245	n=251
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	0.0 (2.3) (p<0.001*)	0.0 (1.6) (p<0.001*)	4.0 (8.9)
Número de lesiones realzadas con Gd	n=269 (Mes 24)	n=251 (Mes 24)	

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

	Gilenya 0.5 mg	Gilenya 1.25 mg	Placebo
Mediana (media) al Mes 6 Mes 12 Mes 24	 0.0 (0.2) 0.0 (0.2) 0.0 (0.4) (p<0.001* en cada momento)	 0.0 (0.2) 0.0 (0.2) 0.0 (0.2) (p<0.001* en cada momento)	 0.0 (1.1) 0.0 (1.3) 0.0 (1.2)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T_2	n=262	n= 242	n=247
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-7.1 (13.7) (p<0.001*)	-10.1 (-7.7) (p<0.001*)	0.8 (25.1)
Cambio del volumen de lestiones hipotensas en T_1	n=225	n=209	n=209
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-9.9 (12.6) (p=0.372)	-10.9 (-4.7) (p=0.205)	-8.5 (26.4.)

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

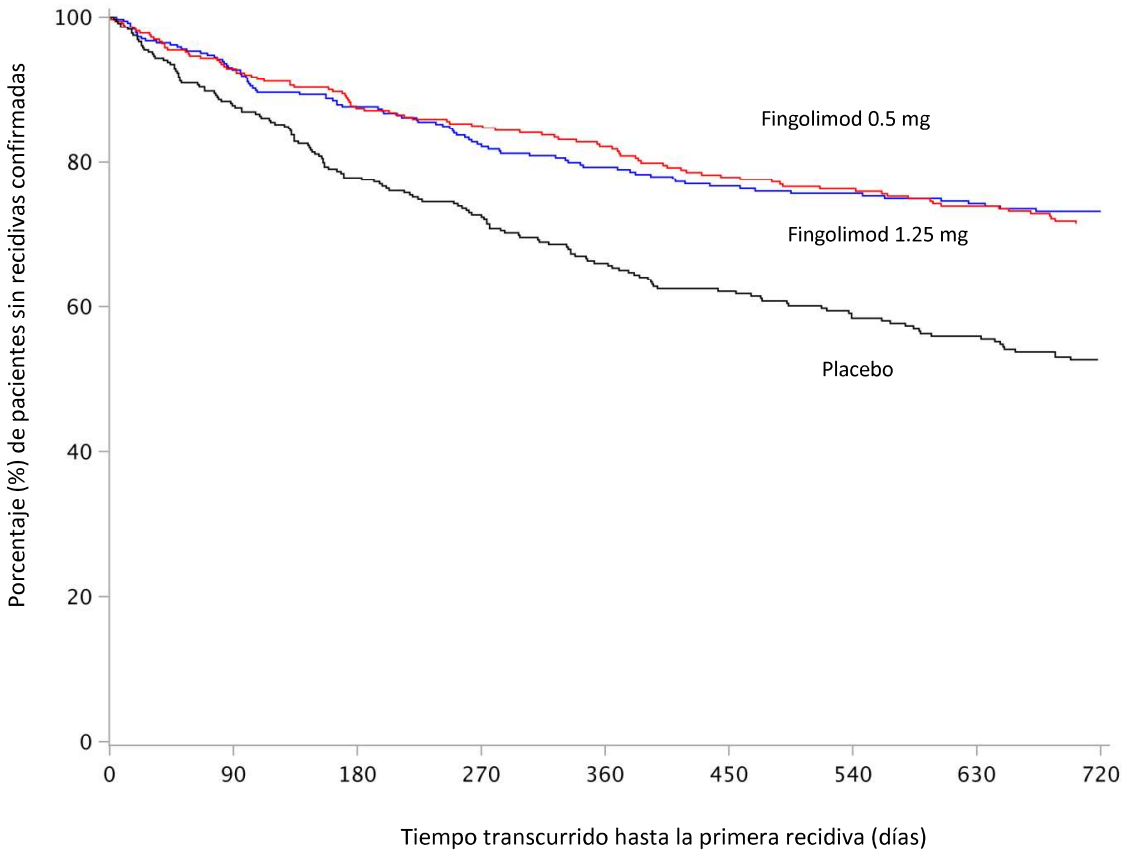
* Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidivas, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 ó 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expansivas por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento y país, lesiones realizadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA)ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual de la lesión y del volumen cerebral por el ANCOVA ordinal ajustado por tratamiento, país y valor inicial respectivo.

† Análisis adicionales revelaron que los resultados en la población general no fueron significativos debido a progresiones de falsos positivos en el subgrupo de pacientes con EDSS basal=0 (n=62; 8,7% de la población del estudio). En los pacientes con EDSS>0 (n=651; 91,3% de la población del estudio), fingolimod 0,5 mg mostró una reducción clínicamente relevante y estadísticamente significativa en comparación con el placebo (HR=0,70; CI (0,50; 0,98), *p*=0,040), en consonancia con el estudio FREEDOMS.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población ITT)



Estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

El estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS) fue un estudio de fase III, controlado con tratamiento activo (interferón β-1a, 30 µg intramuscular 1 vez a la semana), aleatorizado, doble ciego, de doble simulación y de un año de duración, conducido en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la terapia previa con interferón- β o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización.

Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se realizaron evaluaciones por MRI el día de la selección y al mes 12. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas.
La edad mediana fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=431), Gilenya® 1,25 mg (n=426) o interferón β-1a a dosis de 30 µg por vía intramuscular una vez por semana (n=435) durante 12 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 365 días (Gilenya® 0,5 mg), 354 días (Gilenya® 1,25 mg) y 361 días (interferón β-1a).

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron el interferón β-1a. No hubo ninguna diferencia significativa entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®). Los criterios de valoración secundarios clave fueron el número de lesiones T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, la que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron el interferón β-1a. No se apreció ninguna diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses entre los pacientes del grupo tratado con Gilenya® y los que recibieron interferón β-1a al cabo de un año. Ningún criterio de valoración reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 3 y en la Figura 4.

Tabla 3 Resultados de la MRI y clínicos del estudio TRANSFORMS

	Gilenya 0.5 mg	**Gilenya 1.25 mg**	**Interferon beta-1a IM, 30 mcg,**
Criterios clínicos	N=429	N=420	N=431
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0.16 (p<0.001*)	0.20 (p<0.001*)	0.33
Reducción relativa (porcentaje)	52	38	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 12 meses	82.5 (p<0.001*)	80.5 (p<0.001*)	70.1
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0.71 (0.42, 1.21) (p=0.209)	0.85 (0.51, 1.42) (p=0.543)	
Criterios de valoración basados en la MRI			
Número de lesiones T_2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=380	n=356	n=365

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

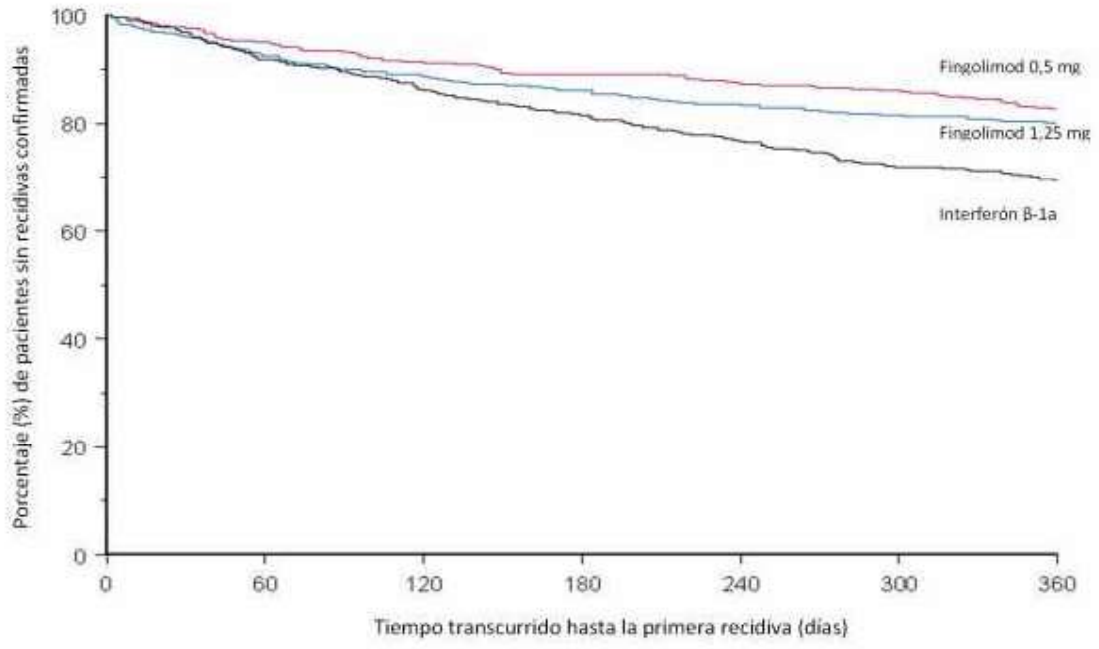
Mediana (media) en 12 meses	0.0 (1.7) (p=0.004*)	1.0 (1.5) (p<0.001*)	1.0 (2.6)
Número de lesiones realzadas con Gd	n=374	n=352	n=354
Mediana (media) en 12 meses	0.0 (0.2) (p<0.001*)	0.0 (0.1) (p<0.001*)	0.0 (0.5)
Cambio porcentual del volumen cerebral	n=368	n=345	n=359
Cambio porcentual mediano (media) en 12 meses	-0.2 (-0.3) (p<0.001*)	-0.2 (-0.3) (p<0.001*)	-0.4 (-0.5)

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

*Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidiva, con ajuste por tratamiento, país, cantidad de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; riesgo de progresión de la discapacidad, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expansivas por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; lesiones realzadas con Gd por el análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realzadas con Gd; y cambio porcentual del volumen cerebral por la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

Figura 4 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 12. Estudio TRANSFORMS (población ITT)



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Los pacientes que completaron el estudio TRANSFORMS (D2302) tenían la posibilidad de participar en el estudio de extensión doble ciego (D2302E1). Así pues, 1030 pacientes del estudio principal pasaron a la fase de extensión y recibieron fingolimod (n=357 continuaron en el grupo de 0,5 mg; 330 siguieron en el grupo de 1,25 mg; 167 del grupo del interferón ß-1a pasaron a recibir 0,5 mg de fingolimod y 176 del grupo del interferón ß-1a pasaron a recibir 1,25 mg de fingolimod). En 882 de estos pacientes (85,9%), el seguimiento fue de por lo menos 12 meses durante la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición a fingolimod 0,5 mg (estudio principal + extensión) fue de 1.594 días.

Al mes 12 de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron placebo en el estudio principal tenían reducciones de 30 % en la ARR, después de cambiar a fingolimod 0,5 mg (proporción de ARR: La ARR para los pacientes que fueron tratados con fingolimod 0,5 mg en el estudio principal fue baja durante el estudio principal y de extensión combinados (ARR de 0,18 hasta 24 meses).

Los resultados combinados de los estudios D2301 (FREEDOMS) y D2302 (TRANSFORMS) revelan una reducción sistemática en la tasa anualizada de recidivas con Gilenya® (en comparación con el tratamiento de referencia) en subgrupos definidos por sexo biológico, edad, terapia previa de la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o grado de discapacidad al inicio.

Estudio D2311 (PARADIGMS) en pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores

El estudio D2311 (PARADIGMS) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, de doble simulación con una duración flexible de hasta 24 meses, realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de fingolimod en comparación con interferón beta-1a en pacientes pediátricos de 10 años a menos de 18 años de edad con esclerosis múltiple. Se permitió la terapia previa con interferón- β, dimetilfumarato o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se realizaron evaluaciones por MRI el día de la selección y cada 6 meses a lo largo del estudio. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas.
La edad mediana fue de 16 años, la duración media de la enfermedad desde la aparición del primer síntoma fue de 1,5 años y la puntuación de EDSS media al inicio fue de 1,5. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen fingolimod o interferón β-1a por vía intramuscular una vez por semana por hasta 24 meses. La duración media de tratamiento fue de 634 días para fingolimod y 574 días para interferón β-1a.

El criterio de valoración principal, la tasa anualizada de recidivas, fue significativamente menor en pacientes tratados con fingolimod en comparación a los pacientes que recibieron interferón beta-1a (reducción relativa en ARR de 81.9%). El criterio de valoración clave secundario, la tasa anualizada del número de lesiones T_2 nuevas o que aumentaron de tamaño al cabo de 24 meses, también fue significativamente menor en pacientes tratados con fingolimod en comparación a los pacientes que recibieron interferón beta-1ª; así como también fue menor el número de lesiones T1 realzadas con Gd al cabo de 24 meses.

Fingolimod también redujo significativamente la tasa anualizada de atrofia cerebral al cabo de 24 meses. Un análisis adicional post-hoc confirmó que el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses fue significativamente retrasado con fingolimod en comparación con interferón beta-1a.

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Los resultados de este estudio se muestran en la tabla y figuras a continuación.

Tabla Resultados clínicos y MRI en estudio PARADIGMS

	Fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg	**Interferon beta-1a IM 30 µg**
Criterios clínicos	N=107	N=107#
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0.122 (p<0.001*)	0.675
Reducción relativa (porcentaje)	81.9	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	85.7 (p<0.001*)	38.8
Riesgo de progresión de la discapacidad		
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0.23 (0.08,0.66) (p=0.007*)	
Criterios de valoración basados en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T_2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=106	n=102
Media ajustada	4.393 (p<0.001*)	9.269
Reducción relativa (porcentaje)	52.6	
Numero de lesiones T1 realzadas con Gd por exploración en 24 meses	n=105	n=95
Media ajustada	0.436 (p<0.001*)	1.282
Reducción relativa (porcentaje)	66.0	
Tasa anualizada de atrofia cerebral de base hasta 24 meses.	n=96	n=89
Mínima cuadrada media	-0.48 (p=0.014*)	-0.80

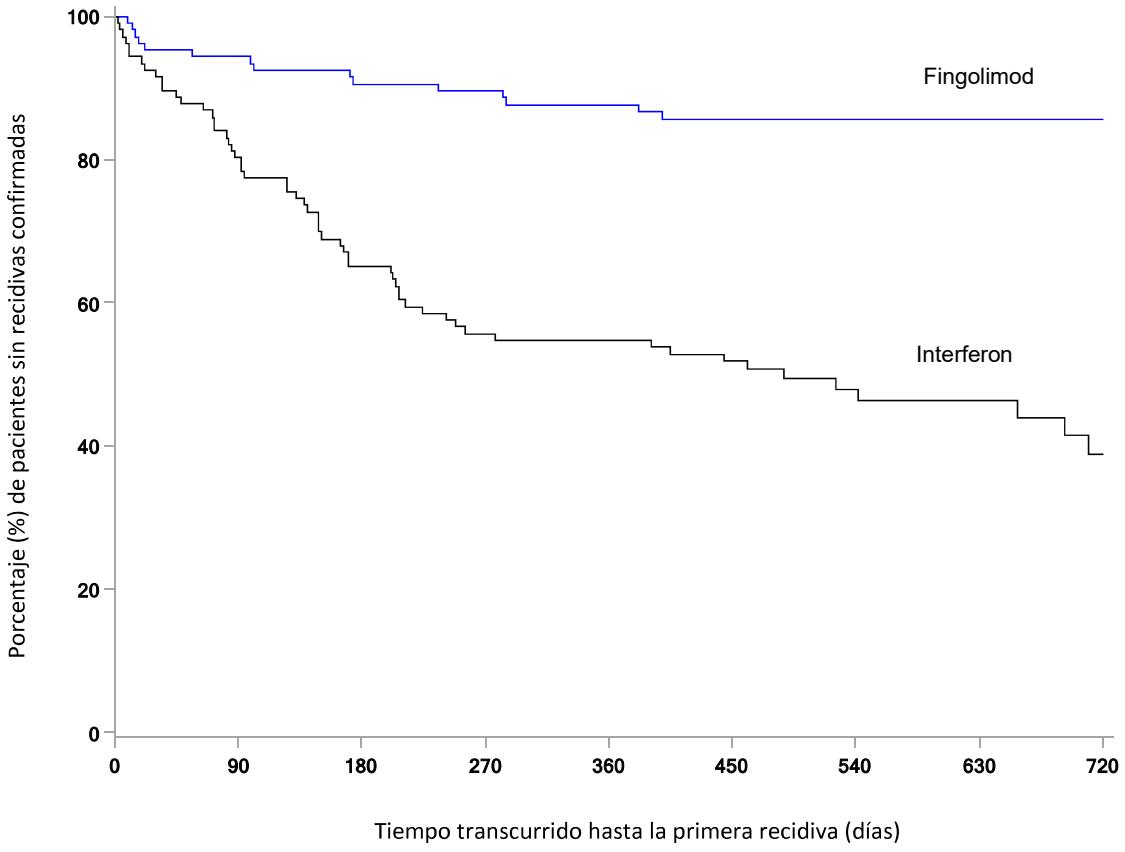
Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis completo de los datos). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.
un paciente fue aleatorizado para recibir interferón beta-1a I.M. a dosis de 30 µg semanalmente, pero no fue capaz de ingerir el medicamento simulado y fue retirado del estudio. Este paciente fue excluido del análisis completo de datos y de seguridad.

* Indica significación estadística con respecto al interferón beta-1a con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el sistema interactivo de respuesta de voz, IVRS) y el número de recidivas en los 2 años previos (offset: tiempo en el estudio), porcentaje de pacientes sin recidivas según el estimado Kaplan-Meier; riesgo de progresión de la discapacidad según el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por tratamiento, región, el estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y el número de recaídas en los últimos 2 años; Tasa anualizada de número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño por regresión binomial negativa ajustada por tratamiento, región, el estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y el número de lesiones T2 inicial (offset: tiempo en el estudio); Número de lesiones realzadas por Gd por exploración mediante una regresión binomial negativa con el número acumulado de lesiones T1 realzadas por Gd en todas las exploraciones de MRI programadas posteriores a la línea de base durante el estudio como la variable de respuesta ajustada por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en IVRS), y el número basal de lesiones T1 realzadas por Gd (offset: cantidad de MRI); y la tasa anualizada de atrofia cerebral mediante un modelo ANCOVA ajustado por tratamiento, región, el estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y el valor inicial correspondiente.

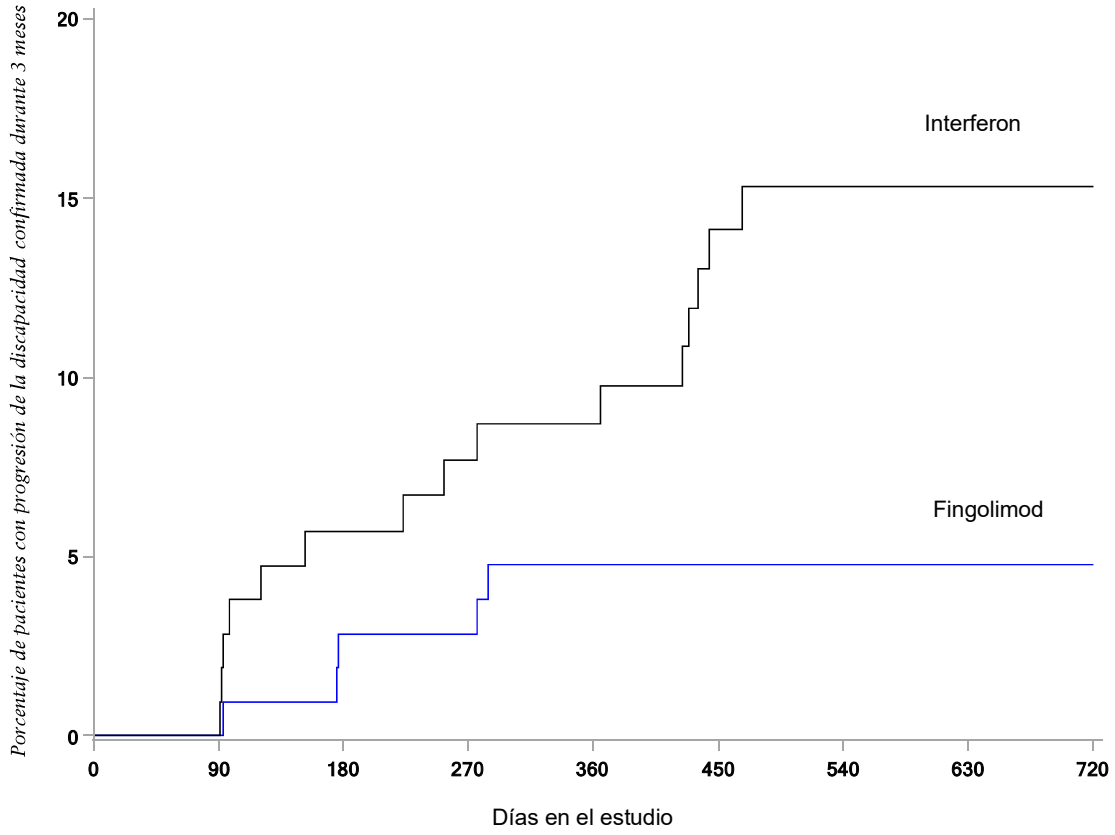
IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Figura Gráfico de Kaplan-Meier vs tiempo hasta la primera recidiva confirmada hasta el mes 24 - Estudio PARADIGMS (conjunto de análisis completo)



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Figura: Gráfico de Kaplan Meier del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses – Estudio PARADIGMS (análisis completo de datos)



DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

El perfil toxicológico preclínico de fingolimod se estudió en ratones, ratas, perros y monos. Los órganos más afectados fueron el sistema linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la zona de unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, aumento de la presión arterial, alteraciones perivasculares y degeneración miocárdica) en varias especies; los vasos sanguíneos (vasculopatía) únicamente en las ratas; y la hipófisis, el estómago anterior, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso únicamente con dosis elevadas (asociadas con frecuencia a signos de toxicidad general) en diversas especies.

No se observaron signos de carcinogénesis en un bioensayo de dos años de duración efectuado en ratas con dosis orales de fingolimod de hasta 2,5 mg/kg (la dosis tolerada máxima), lo cual representa un margen de alrededor de 50 veces tomando como base la exposición sistémica humana (AUC) que se alcanza con la dosis de 0,5 mg. No obstante, en un estudio de dos años de duración en ratones, se apreció una mayor incidencia de linfomas malignos con dosis de 0,25 mg/kg o más, lo cual representa un margen de alrededor de 6 veces con respecto al AUC humano de la dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod no fue mutagénico en una prueba de Ames, ni en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y *in vitro*. No se observaron efectos clastogénicos *in vitro* en células de pulmón en el hamster chino V79. Fingolimod indujo aberraciones cromosómicas cuantitativas (poliploidía) en

IF-2021-03988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

concentraciones de 3,7 µg/mL o mayores en las células V79, pero no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas *in vivo* en ratones y ratas.

Fingolimod no afectó el número de espermatozoides o su motilidad, ni tampoco la fecundidad de las ratas macho y hembra con la dosis más alta estudiada (10 mg/kg), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el AUC humano con la dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales jóvenes

Los resultados de dos estudios toxicológicos realizados en ratas jóvenes mostraron leves efectos en la densidad mineral ósea, la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa (KLH) pero no fueron considerados efectos adversos. En general, los efectos relacionados al tratamiento de fingolimod en animales jóvenes fueron comparables a aquellos observados en ratas adultas en dosis similares, excepto que se informó ausencia de hipertrofia del músculo liso en los pulmones de ratas jóvenes. Los valores de NOAEL en animales jóvenes se debieron principalmente a efectos inespecíficos sobre el peso corporal o el consumo de alimentos en lugar de efectos toxicológicos observados.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población objetivo general

En adultos, la dosis recomendada de Gilenya® es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores), la dosis recomendada es dependiente del peso corporal:

-Pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.

-Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Los pacientes pediátricos que comienzan el tratamiento con cápsulas de 0,25 mg y subsecuentemente alcanzan un peso corporal estable mayor a 40 kg, deben cambiar a las cápsulas de 0,5 mg.

Gilenya® puede tomarse con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Las dosis de fingolimod superiores a 0,5 mg están asociadas a una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio adicional.

Monitoreo de la primera dosis

El inicio del tratamiento con Gilenya® resulta en una disminución en la frecuencia cardiaca (véase Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). Después de la primera dosis de Gilenya®, la disminución de la frecuencia cardiaca comienza dentro de una hora, y el día 1 el nadir generalmente ocurre en aproximadamente 6 horas, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de administrarse la primera dosis en algunos pacientes. La primera dosis de Gilenya® deberá administrarse en un entorno en el que se encuentren disponibles los recursos para atender adecuadamente la bradicardia sintomática. Al inicio del tratamiento con Gilenya® se deberá observar a todos los pacientes durante un período de 6 horas después de administrar la primera dosis con la medición del pulso y de la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de

IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES", "Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares").

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

La frecuencia cardiaca 6 horas después de administrar la dosis es <45 bpm.

La frecuencia cardiaca 6 horas después de administrar la dosis se encuentra en el valor mínimo posterior a la administración (lo que sugiere que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón)

El ECG de 6 horas después de administrar la dosis muestra una nueva aparición de un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o superior.

Los estudios clínicos indican que el efecto de Gilenya® sobre la frecuencia cardiaca es máximo luego de la primera dosis pero puede persistir un efecto moderado de 2 a 4 semanas luego de iniciar el tratamiento. Posteriormente la frecuencia cardiaca retorna a los valores iniciales. Los médicos deberán permanecer en alerta ante la notificación de síntomas cardiacos.

Cuando se cambia de Gilenya® 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día, se recomienda repetir las observaciones tras la administración de la primera dosis.

Por recomendaciones relacionadas con el cambio de los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Gilenya® (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras").

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 deberá realizar un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gilenya®, y se deberá repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se deberá realizar un examen visual (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" - "Infecciones" y "Edema macular")

Los pacientes con algunas condiciones preexistentes (por ejemplo, enfermedad isquémica del corazón, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de paro cardiaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinusal) pueden tener mala tolerancia a la bradicardia inducida por Gilenya® o experimentar alteraciones serias del ritmo después de recibir la primera dosis de Gilenya®. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya®, estos pacientes deberán someterse a una evaluación cardiaca por un médico debidamente capacitado para realizar dicha evaluación y, si se tratan con Gilenya®, deberán monitorearse con ECG continuo durante la noche en un centro médico después de recibir la primera dosis. Gilenya® está contraindicado en los pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III/IV (véase Contraindicaciones).

Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® resulta en una disminución en la frecuencia cardiaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con un intervalo QTc prolongado (>450 mseg para los hombres, >470 mseg para las mujeres) antes de la dosificación o durante el período de observación de 6 horas, o con un riesgo adicional de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de QT largo congénito), o que reciben terapia

IF-2024-61613739-APN-DERM#ANMAT
IF-2024-65988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

concurrente con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deberán ser monitoreados con ECG continuo durante la noche en un centro médico (véase Interacciones medicamentosas).

La experiencia con Gilenya® es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem o verapamilo o digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gilenya® también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de dichos medicamentos al inicio de la terapia con Gilenya® puede asociarse con una bradicardia severa o bloqueo cardiaco. La posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular deberá ser evaluada por el médico que prescribe estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®. Los pacientes que no pueden cambiar de medicamento deberán monitorearse con ECG continuos durante la noche después de recibir la primera dosis (véase Interacciones medicamentosas).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en pacientes con insuficiencia renal (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Pacientes pediátricos (menores a 10 años de edad)

La seguridad y eficacia de Gilenya® en pacientes pediátricos menores a 10 años de edad no ha sido estudiada.

Pacientes geriátricos

Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes mayores a 65 años (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® según el origen étnico (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® según el sexo del individuo (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Pacientes diabéticos

Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Reinicio después de la discontinuación del tratamiento

Si se discontinúa el tratamiento con Gilenya® por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular al momento de reiniciar el tratamiento con Gilenya® podrían volver a observarse

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que las utilizadas para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por un día o más, y durante la tercera y cuarta semana, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III / IV.

Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.

Intervalo QTc ≥500 ms al inicio del tratamiento.

Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.

Hipersensibilidad conocida a fingolimod, o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Riesgo de infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya® 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 (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

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

Los efectos de Gilenya® sobre el sistema inmunitario (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS") pueden incrementar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza seria, incluyendo infecciones oportunistas (véase "REACCIONES ADVERSAS").

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya® si un paciente desarrolla una infección seria, y reevalúe los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Gilenya® 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 Gilenya®, 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 Gilenya® 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 Gilenya® 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

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Gilenya®. Las infecciones serias ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo tratado con Gilenya® 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 Gilenya® 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 Gilenya® de 0,5 mg. Uno de estos eventos fue fatal. Incluyen infecciones herpéticas diseminadas en el diagnóstico diferencial de pacientes que están recibiendo Gilenya® 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 (véase "REACCIONES ADVERSAS") 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 Gilenya® 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 Gilenya® con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión (véase Interacciones medicamentosas).

Al sustituir con Gilenya® 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 Gilenya® 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 con Gilenya® 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 Gilenya®. 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 Gilenya®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes

IF-2021-65988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® (véase "REACCIONES ADVERSAS"). El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga un efecto protector pleno.

Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)

Se han reportado infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado al VPH en pacientes tratados con Gilenya durante el período de comercialización (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod, debe considerarse la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Gilenya teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación.

Se recomienda pruebas para la detección de cáncer, incluyendo la realización de la prueba Papanicolau de acuerdo a los estándares de tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Posteriormente a la comercialización se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) (véase "REACCIONES ADVERSAS"). 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 el riesgo estimado parece incrementarse con la exposición aumentada a lo largo del tiempo, 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.

Durante los MRI de rutina (de acuerdo con las recomendaciones locales), los médicos deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de PML. Si se sospecha de PML, el tratamiento con Gilenya® deberá discontinuarse hasta que la sospecha de PML se haya excluido.

Los signos de PML pueden ser evidentes en la MRI antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Casos de PML, diagnosticados en base a hallazgos en el MRI y la detección del ADN del virus JC en el fluido cerebroespinal en ausencia de signos y síntomas clínicos específicos de PML, fueron reportados en pacientes tratados con medicamentos para la esclerosis múltiple asociados a PML, incluido Gilenya.

Edema macular

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

Un aumento en el riesgo de edema macular dependiente de la dosis ocurrió en el programa de desarrollo clínico de Gilenya®.

En los estudios doble ciego, controlados con placebo de 2 años de duración realizados en pacientes con esclerosis múltiple, el edema macular con o sin síntomas visuales (véase "REACCIONES ADVERSAS") ha sido informado en el 1,5% (11/799) de los pacientes tratados con fingolimod 1,25 mg, en el 0,5% (4/783) de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg y en el 0,4% (3/773) de los pacientes tratados con placebo, que ocurre predominantemente en los 3-4 primeros meses de la terapia. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen visual previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya® los pacientes refieren trastornos

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula. Estos estudios clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular (véase a continuación Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus)

Los síntomas de edema macular incluyeron visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen visual de rutina detectó la presencia de edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales. El edema macular se resolvió generalmente en forma parcial o total con o sin tratamiento después de discontinuar el medicamento. Algunos pacientes tuvieron pérdida de la agudeza visual residual incluso después de la resolución del edema macular. El edema macular se ha informado también en pacientes que toman Gilenya® 0,5 mg en el contexto posterior a la comercialización, normalmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

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

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular (véase "REACCIONES ADVERSAS"). La incidencia de edema macular es también mayor en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. En la experiencia de estudios clínicos combinados con todas las dosis de fingolimod, la tasa de edema macular fue aproximadamente del 20% en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis frente al 0,6% en aquéllos sin antecedentes de uveítis. No se ha estudiado a Gilenya® en pacientes afectados con esclerosis múltiple y diabetes mellitus en forma concomitante. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen visual antes de administrar la terapia con Gilenya®, a los 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento, así como también realizar exámenes periódicos durante la misma.

Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares

Teniendo en cuenta el riesgo de bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Gilenya® (véase "POSOLOGIA/REGIMEN DE DOSIFICACIÓN").

Reducción de la frecuencia cardiaca

El inicio del tratamiento con Gilenya® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca. La disminución de la frecuencia cardiaca comienza alrededor de una hora después de administrar la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas en el primer día (día 1), luego regresa al valor inicial dentro de las 8 a 10 horas posteriores a la dosis. La variación fisiológica diurna genera un segundo período de disminución de la frecuencia cardiaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes la disminución de la frecuencia cardiaca en el segundo período es más pronunciada que la observada en las primeras 6 horas. En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gilenya® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardiaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardiaca inferior a 40 latidos por minuto en adultos e inferior a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos (véase "REACCIONES ADVERSAS"). En los estudios clínicos controlados, se informaron reacciones adversas de bradicardia sintomática tras la primera dosis en el 0,6% de los pacientes que recibieron Gilenya® 0,5 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Los pacientes que experimentaron bradicardia eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga, y/o palpitaciones, y/o dolor de pecho, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

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

Bloqueos auriculoventriculares

El inicio del tratamiento con Gilenya® ha sido asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular. En los estudios clínicos controlados, el bloqueo AV de primer grado después de administrar la primera dosis se produjo en el 4,7% de los pacientes que recibieron Gilenya® y en el 1,6% de los pacientes del grupo tratado con placebo. En un estudio de 697 pacientes con datos de monitoreo con Holter de 24 horas disponibles después de administrar la primera dosis (N=351 recibieron Gilenya® y N=346 recibieron placebo), bloqueos AV de segundo grado (Mobitz Tipo I [Wenckebach] o bloqueos AV 2:1) ocurrieron en el 4% (N=14) de los pacientes que recibieron Gilenya® y en el 2% (N=7) de los pacientes tratados con placebo. De los 14 pacientes que recibieron Gilenya®, 7 pacientes tuvieron bloqueo AV 2:1 (5 pacientes dentro de las primeras 6 horas después de administrar la dosis y 2 pacientes después de las 6 horas posteriores a la dosis). Todos los bloqueos AV de segundo grado producidos en el grupo tratado con placebo fueron Mobitz Tipo I y ocurrieron después de las primeras 12 horas posteriores a la dosis. Las alteraciones de la conducción normalmente son transitorias, asintomáticas y se resuelven dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, pero ocasionalmente se requiere tratamiento con atropina o isoproterenol.

Experiencia posterior a la comercialización

En el contexto posterior a la comercialización, se han observado bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con escape de la unión auriculoventricular durante el período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya®. Desde la comercialización de Gilenya®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito eventos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. Estos eventos fueron confundidos por la administración concomitante de medicamentos y/o enfermedades preexistentes, y su relación con Gilenya® es incierta. Los casos de síncope también fueron informados después de administrar la primera dosis de Gilenya®.

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya®, se recomienda realizar la observación de todos los pacientes, con la medición del pulso y de la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de administrar la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase también Posología / Regimen de Dosificación – Modo de Administración, Contraindicaciones e Interacciones).

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe implementar un tratamiento adecuado, según corresponda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se deberá realizar un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gilenya®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Deben tomarse las mismas precauciones de la primera dosis cuando los pacientes cambian de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al dia.

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

- si la frecuencia cardiaca, 6 horas después de administrar la dosis, es <45 latidos por minuto en adultos, < 55 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 10 a <12 años de edad o el valor mínimo posterior a la administración de la dosis (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si el ECG de las 6 horas después de administrar la primera dosis indica un intervalo QTc ≥500 mseg, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Reinicio del tratamiento después de la discontinuación

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

Discontinuación definitiva del tratamiento

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

Ver también la sección a continuación: Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya®.

Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya®.
Se han reportado casos de exacerbación severa de la enfermedad tras la discontinuación del tratamiento con Gilenya en el entorno post-comercialización. Esto fue observado generalmente dentro de las 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Gilenya, pero también se informó hasta las 24 semanas posteriores a la suspensión de Gilenya. Por lo tanto, se recomienda precaución al interrumpir la terapia con Gilenya. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Gilenya, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas relevantes y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

PRECAUCIONES

Vacunas

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

Función hepática

Se ha informado el aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALT), en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o más de ALAT en el 8,0% de los pacientes adultos tratados con Gilenya® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de reiniciar el tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, lo que respalda una relación con el medicamento.

Los niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gilenya®. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y bilirrubina y discontinuarse Gilenya® si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa (véase "Función hepática" en "REACCIONES ADVERSAS"). La exposición de Gilenya® es doble en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, se deberá monitorear a los pacientes ya que el riego de reacciones adversas es mayor. A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados por el tratamiento con Gilenya®, se deberá actuar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Función renal

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han informado en adultos 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 (véase "REACCIONES ADVERSAS"). 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. Gilenya® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya®, deberá considerarse la vida media de eliminación 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 Gilenya®, 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 Gilenya® inmediatamente después de la discontinuación del interferón beta, del acetato de glatiramer o del dimetil fumarato.

Natalizumab o teriflunomida

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

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 Gilenya® luego del tratamiento con alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Gilenya® claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Malignidades

Malignidades cutáneas

El carcinoma de células basales (BCC) y otras neoplasias cutáneas incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células Merkel han sido informados en pacientes que reciben Gilenya® (véase "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda la realización de exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel. Dado que existe un riesgo potencial de crecimientos malignos en la piel, los pacientes tratados con Gilenya deben ser advertidos ante la exposición a la luz solar sin protección.

Linfomas

Se han observado casos de linfoma en estudios clínicos y durante la comercialización. Los casos informados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluidos linfomas de células B y células T. Se han reportado casos de linfoma de células T cutáneas (micosis fungoide) (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Lestiones tumefactas

Raros casos de lesiones tumefactas asociadas con recaídas de EM fueron reportadas durante el período de comercialización. En caso de recaídas severas, se debe realizar una MRI para excluir lesiones tumefactas. La discontinuación de Gilenya debe ser considerada por el médico caso por caso, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios para el paciente.

Poblaciones especiales

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores)

Se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar la terapia con Gilenya.

Embarazo, riesgo fetal, y anticoncepción

Debido a la posibilidad de un riesgo grave para el feto, debe confirmarse la ausencia de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Se debe advertir al paciente sobre el riesgo de efectos dañinos para el feto asociados con el tratamiento.

Durante el tratamiento con Gilenya, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda la utilización de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y 2 meses después de interrumpir el mismo.

Si una mujer quedara embarazada mientras toma Gilenya, se debe considerar la suspensión del tratamiento, realizando una evaluación del riesgo y beneficio del mismo tanto para la madre como para el feto. Ver sección "EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA" y también la sección: "Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya®".

INTERACCIONES

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Gilenya® no ha sido estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han sido asociados con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® ocasiona una disminución en la frecuencia cardiaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados con ECG continuos durante la noche en un centro médico (véase Posología/Regimen de Dosificación - Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se espera que las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluyendo los corticosteroides) incrementen el riesgo de inmunosupresión por lo que deberán co-administrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración concomitante de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, por Gilenya® (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras").

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

La experiencia con Gilenya® es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por

IF-2024-51013739-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem o verapamilo o digoxina o ivabradina). Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® está también asociado con una disminución de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con Gilenya® puede asociarse con bradicardia severa o bloqueo del corazón. Si se considera el tratamiento con Gilenya®, se deberá obtener asesoramiento de un cardiólogo respecto a la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o un monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento, que incluya el monitoreo continuo durante las 24 horas después de administrarse la primera dosis (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

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

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

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

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

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

En base a los datos *in vitro*, no se espera que fingolimod o fingolimod-fosfato inhiban la absorción de medicamentos concomitantes y/o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3), o el polipéptido taurocolato de sodio de co- transporte (NTCP). Tampoco se espera que inhiban la expulsión de medicamentos concomitantes y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), o la P- glicoproteína (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

Anticonceptivos orales

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

Ciclosporina

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir, o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través del CYP3A4, y es improbable que la inhibición de CYP3A4 reduzca la depuración de fingolimod. La inhibición potente de los transportadores P-gp, MRP2 y OATP1B1 no afecta la disposición de fingolimod.

Ketoconazol

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

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

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

Carbamazepina

La administración concomitante de carbamazepina (un inductor fuerte de la enzima CYP450) 600 mg dos veces al día en el estado estacionario, y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el AUC de fingolimod y de fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40% aproximadamente. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

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

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

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

Pruebas de laboratorio

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

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

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA

Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro que monitorea la culminación del embarazo en mujeres expuestas a Gilenya® durante el embarazo. Aquellas mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Gilenya®, serán alentadas a inscribirse en este registro llamando al 0800-888-1333 o visitando la página web www.juntosylibres.com.ar.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los datos disponibles en humanos (obtenidos durante el período de comercialización y la información del registro de embarazos) sugieren que el uso de Gilenya está asociado a un incremento en la prevalencia de malformaciones congénitas mayores en comparación con la población general.

Durante el tratamiento con Gilenya, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda la utilización de un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer quedara embarazada mientras toma Gilenya, se debe considerar la suspensión del tratamiento, realizando una evaluación del riesgo y beneficio del mismo tanto para la madre como para el feto.

Se debe dar consejo médico con respecto al riesgo de efectos dañinos en el feto asociado con el tratamiento y se debe realizar un examen médico de seguimiento (por ejemplo, un examen de ultrasonografía).

Además, la posibilidad de una exacerbación severa de la enfermedad debe considerarse en mujeres que suspenden Gilenya debido a un embarazo o un embarazo planificado, y los pacientes deben consultar a sus médicos sobre posibles alternativas. (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Los estudios sobre la función reproductora en ratas han demostrado que Gilenya® fue teratógeno a partir de dosis correspondientes al doble de la exposición que se alcanza en el ser humano con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular. Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis.

Estudios realizados en USA, Canadá, en los principales países de Europa y en países sudamericanos han revelado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con esclerosis múltiple (EM) es similar al de la población general. En cuanto a los abortos espontáneos y las muertes fetales, el riesgo específico en la población con EM en EE.UU. parece ser similar al de la población general de este país.

Consideraciones clínicas

Si se suspende la administración de Gilenya debido a embarazo o a la planificación de un embarazo, consulte la sección **Advertencias - Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya®.** En mujeres que planean quedar embarazadas, el tratamiento con Gilenya debe ser interrumpido dos meses antes de la concepción.

Parto

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

Datos en el ser humano

En más de 600 embarazos prospectivos con nacidos vivos, nacidos sin vida o interrupción del embarazo debido a una anomalía fetal con exposición materna a fingolimod durante el embarazo

IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

reportados durante el período de comercialización, la proporción de malformaciones congénitas mayores fue de aproximadamente el 5%.

La prevalencia de malformaciones congénitas mayores en la población generales es de 2 a 4%.

El patrón de malformación notificado para Gilenya es similar al observado en la población general, en donde las malformaciones mayores comunes son:

- Cardiopatía congénita, como defectos del tabique auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anormalidades renales
- Anormalidades musculoesqueléticas

No hay evidencia de agrupamiento de defectos de nacimiento específicos con Gilenya.

Datos en animales

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

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

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

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Prueba de embarazo

Se debe verificar la ausencia de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Gilenya.

Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya® y por 2 meses tras la interrupción del tratamiento. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses aproximadamente en eliminarse del

IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

organismo (véase “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”), de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar métodos anticonceptivos durante este período.

Infertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La población para el análisis de seguridad de Gilenya® proviene de dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo, y de un estudio clínico de fase III controlado con tratamiento activo, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes adultos que recibieron Gilenya® (en dosis de 0,5 ó 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un estudio clínico controlado con placebo, de 2 años de duración, conducido en 854 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un estudio clínico controlado con placebo, de 2 años de duración, conducido en 728 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios las reacciones adversas más serias con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥10%) con la dosis de 0,5 mg fueron: dolor de cabeza, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. Entre los eventos adversos descriptos con una incidencia superior al 1% que resultaron en la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de ALT (2,2%).

Las reacciones adversas de fingolimod en el estudio D2302 (TRANSFORMS), un estudio clínico controlado con interferón β-1a, de 1 año de duración, conducido en 849 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo, si se toma en consideración la diferente duración de los estudios.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

La Tabla siguiente presenta la frecuencia de las reacciones adversas informadas en el análisis combinado de los estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: *muy frecuente* (≥ 1/10); *frecuente* (≥ 1/100 a < 1/10); *poco frecuente* (≥ 1/1000 a < 1/100); *rara* (≥1/10000 a < 1/1000); *muy rara* (< 1/10000).

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

Reacciones adversas al medicamento	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Placebo N=773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones e infestaciones			
Influenza	11,4	8,4	

IF-2024-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-03988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Sinusitis	10,9	8,3	*Muy frecuente*
Bronquitis	8,2	4,5	*Frecuente*
Herpes zoster (HSV)	2,0	0,9	*Frecuente*
Tiña versicolor	1,8	0,4	*Frecuente*
Neumonía	0,9	0,1	*Poco frecuentes*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células basales	1,8	0,6	*Frecuente*
Melanoma	0,1	0,3	*Poco Frecuente***
Sarcoma de Kaposi	0	0	*Muy raro***
Alteraciones cardiacas			
Bradicardia	2,6	0,9	*Frecuente*
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	24,5	22,6	*Muy frecuente*
Mareos	8,8	8,4	*Frecuente*
Migraña	5,7	3,6	*Frecuente*
Convulsión	0,9	0,3	*Poco frecuentes*
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	0,0	0,0	*Raro**
Alteraciones gastrointestinales			
Diarrea	12,6	9,6	*Muy frecuente*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
Astenia	1,9	0,8	*Frecuente*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	10,0	8,9	*Muy frecuente*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eccema	2,7	1,9	*Frecuente*
Prurito	2,7	2,2	*Frecuente*
Pruebas complementarias			
Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT)	15,2	4,1	*Muy frecuente*
Aumento de triglicéridos en la sangre	2,0	0,9	*Frecuente*

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-03988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Trastornos respiratorios y sistema linfático			
Tos	12,3	11,3	*Muy frecuente*
Disnea	9,1	7,0	*Frecuente*
Alteraciones visuales			
Visión borrosa	4,2	2,5	*Frecuente*
Edema macular	0,5	0,4	*Poco frecuentes*
Trastornos vasculares			
Hipertensión	8,0	3,6	*Frecuente*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia	6,8	0,3	*Frecuente*
Leucopenia	2,2	0,1	*Frecuente*
Trombocitopenia	0,3	0,0	*Poco frecuente*

No se informó en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II, ni TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición estimada de aproximadamente 10.000 pacientes con fingolimod en todos los estudios clínicos.

* * La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada de más de 24.000 pacientes a fingolimod 0,5 mg en todos los ensayos clínicos.

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

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido de la experiencia con Gilenya® con posterioridad a su comercialización mediante informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto se la clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órgano y sistema en MedDRA.

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

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema tras el inicio del tratamiento, anemia hemolítica autoinmune

Trastornos del sistema nervioso

Exacerbación severa de la enfermedad tras la discontinuación del tratamiento con Gilenya. (ver sección Advertencia - Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Gilenya®.

Alteraciones gastrointestinales

Náuseas

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

Mialgia, artralgia

Investigaciones

Descenso de peso

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Infecciones

En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, la tasa global de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zoster y la neumonía resultaron ser más frecuentes en los pacientes que recibieron Gilenya®. Las infecciones serias ocurrieron a una tasa del 1,6% en el grupo de fingolimod 0,5 mg frente al 1,4% en el grupo tratado con placebo.

Han habido casos fatales muy raros de infecciones por VZV en el contexto del uso concomitante prolongado de corticosteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiples, sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento concomitante y desenlace fatal. La administración concomitante de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

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

Durante el período de comercialización se han reportado infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado al VPH en pacientes bajo tratamiento con Gilenya (ver sección "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Posteriormente a la comercialización se han informado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como virus (ej. VZV, JCV que causan LMP, HSV), hongos (ej. criptococos incluyendo la meningitis criptocócica) o bacterias (ej. micobacteria atípica), algunas de las cuales han sido fatales (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Edema macular

En los estudios clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) 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 estudios clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante los primeros 3 o 4 meses 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 visual 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 Gilenya® 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 mg y 5 mg de Gilenya® 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 (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Bradiarritmia

IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

El inicio del tratamiento con Gilenya® reduce transitoriamente la frecuencia cardiaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (véase "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES"). En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardiaca tras la ingesta de la primera dosis se registró 4 o 5 horas después de dicha ingesta, con una disminución de la frecuencia cardiaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gilenya® 0,5 mg. La segunda dosis puede resultar en una disminución leve adicional. Rara vez se observaron frecuencias cardiacas por debajo de los 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gilenya® 0.5 mg. La frecuencia cardiaca regresa a su valor inicial después de un 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) después del inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo tratado con interferón β-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo tratado con placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 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 posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya®. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en su posterior 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 Gilenya®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito eventos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. Los medicamentos concomitantes y/o las enfermedades preexistentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales eventos con Gilenya® es dudosa.

Presión arterial

En los estudios clínicos controlados sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) se asoció a un aumento leve respecto del placebo de casi 1 mmHg en la presión arterial (sistólica), y aproximadamente 2 mmHg en la presión arterial diastólica, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 8% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg y en el 4% de los pacientes del grupo tratado con placebo. Se deberá monitorear la presión arterial durante el tratamiento con Gilenya®.

Función hepática

Se ha informado un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALT) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®. En los estudios clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior a tres veces el límite superior del rango normal (≥3x ULN) e igual o superior a cinco veces dicho límite (≥5x ULN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo tratado con placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la discontinuación de Gilenya® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT ≥5x ULN y continuaron con el tratamiento, se observaron

IF-2021-65988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

normalizaron en unos 5 meses aproximadamente (véase "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Sistema respiratorio

Se observaron reducciones menores dependientes de las dosis en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV-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 con posterioridad. En estudios controlados con placebo de 2 años de duración, la reducción con respecto al estado inicial en el porcentaje de los valores predictivos para el FEV1 al momento de la última evaluación del medicamento fue de 2,8% para Gilenya® 0,5 mg y de 1,0% para placebo. Para la DLCO, la reducción con respecto al estado inicial en el porcentaje de los valores predictivos al momento de la última evaluación del medicamento fue de 3,3% para Gilenya® de 0,5 mg y 0,5% para placebo. Los cambios en el FEV1 parecen ser reversibles después de discontinuar el tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de discontinuar el medicamento. En los estudios de MS controlados con placebo, se informó la disnea en el 9% de los pacientes que recibieron Gilenya® 0,5 mg y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes discontinuaron el uso de Gilenya® a causa de una disnea inexplicable durante los estudios de extensión (no controlados). Gilenya® no ha sido probado en pacientes con MS con compromiso de la función respiratoria.

La evaluación espirométrica de la función respiratoria y la evaluación de la DLCO deberán realizarse durante la terapia con Gilenya® si están clínicamente indicadas.

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones, incluyendo estado epiléptico, con el uso de Gilenya® 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 Gilenya®, o 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 Gilenya® (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 Gilenya®. Los casos informados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma No-Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide).

Poblaciones especiales

Población pediátrica (10 años de edad y mayores)

En el estudio controlado realizado con pacientes pediátricos, el perfil de seguridad observado en estos pacientes (10 años a <18 años de edad) que recibieron Gilenya® 0,25 mg o 0,5 mg diarios fue similar al observado en pacientes adultos.

En el estudio pediátrico, los casos de convulsiones se reportaron en el 5,6% de los pacientes que recibieron fingolimod y 0,9% de los pacientes que recibieron interferon beta-1a.

Información para profesionales médicos

El producto Gilenya® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los voluntarios adultos sanos toleraron muy bien las dosis únicas hasta 80 veces más que la dosis recomendada (0,5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar en el pecho que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

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

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

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

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN

Gilenya® 0,25 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras
Gilenya® 0,5 mg: envases conteniendo 28 y 56 cápsulas duras.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.260
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

"Este Medicamento es Libre de Gluten."

CDS: 27-May-2020
Tracking number: 2020-PSB/GLC-1109-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51013730-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-05705639- NOVARTIS - Prospecto - Certificado N56.260

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:37:11 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:37:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

GILENYA®
FINGOLIMOD

Cápsulas duras
Venta bajo receta Industria Suiza

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.

Fórmula

Cada cápsula dura de Gilenya® 0,25 mg contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,28 mg).....0,25 mg

Excipientes: manitol 46,867 mg; hidroxipropilcelulosa 1.750 mg; hidroxipropilbetadex 0,603 mg; estearato de magnesio 0,500 mg.

Componentes de la cápsula: Gelatina 47,318 mg; dióxido de titanio 0,634 mg; óxido de hierro amarillo/óxido férrico (E172, CI 77492) 0,048 mg; Tinta de impresión negra c.s.

Cada cápsula dura de Gilenya® 0,5 mg contiene:
Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg).....0,5 mg.
Excipientes: manitol 46,48 mg; estearato de magnesio 0,96 mg; óxido de hierro amarillo 0,164 mg; dióxido de titanio 1,022 mg y gelatina 46,81 mg.

En este prospecto

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

¿Qué es Gilenya® y para qué se utiliza?

¿Qué es Gilenya®?

Gilenya® 0,25 mg y 0,5 mg cápsulas duras contiene fingolimod como sustancia activa, la cual pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como «moduladores de los receptores de la

IF-2021-03988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

esfingosina-1-fosfato (S1-P)».

¿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 Gilenya®?

Gilenya® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza en adultos, niños y adolescentes (10 años y mayores) para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra en forma oral.
Gilenya® 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 Gilenya®?

Gilenya® 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.
Gilenya® 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 Gilenya® disminuye el número de ataques (en poco más de la mitad en adultos y en un poco más de tres cuartos en niños/adolescentes) 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 en adultos y alrededor de tres cuartos en niños/adolescentes).
Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de Gilenya® y la razón por la que se le recetó a Usted o a su hijo, consulte con el médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

¿Qué necesita saber antes y mientras toma Gilenya®?

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto. Si usted es el padre/tutor del niño que va a ser tratado con Gilenya®, la siguiente información también aplica a su hijo.

Advertencias y precauciones

- **Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® 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 Gilenya® (o luego de haber tomado la primera dosis de 0,5 mg una vez que su hijo cambia de la dosis de 0,25 a 0,5 mg) y 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 Gilenya®, 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 Gilenya®. Si su médico piensa que Gilenya® 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 Gilenya®.

Usted no debe tomar Gilenya® si:

- ha experimentado, en los últimos 6 meses, 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 Gilenya® 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 Gilenya®:

- **si padece hipertensión arterial no controlada. Si durante el sueño se le detiene la respiración** (apnea del sueño no tratada). Su médico tal vez decida no administrarle a usted Gilenya® si padece uno de estos trastornos.
- **si su corazón late con lentitud; si al principio del tratamiento con Gilenya® 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 Gilenya® o bien pida asesoramiento a un cardiólogo para que éste le sustituya su medicamento por otro que

IF-2021-51012778-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-09988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

no reduzcan la frecuencia cardíaca o quizá decida cómo mantenerlo en observación médica después de que usted tome la primera dosis de Gilenya®.

Gilenya® puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento (o cuando el niño/adolescente cambia de 0,25 mg a 0,5 mg). 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 Gilenya® se aplicará también para la segunda dosis.

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

- **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 Gilenya® un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.
- Su médico considerará si Ud. **necesita recibir la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (VPH)** antes de comenzar con el tratamiento. Si usted es mujer, su médico también recomendará la prueba de detección del VPH. Se ha reportado infeccion por VPH, incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado al VPH en pacientes tratados con Gilenya.
- **Niños o adolescentes (10 años de edad o mayores).** Su hijo necesita tener su calendario de vacunación completo antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®.
- **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. Gilenya® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gilenya® (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 Gilenya®.** Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y en ocasiones mortales. Antes de comenzar a tomar Gilenya®, 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 Gilenya® 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 Gilenya® y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya®, 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 Gilenya® formas, colores y detalles con

IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Gilenya® 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 Gilenya®. 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 Gilenya® para verificar su función hepática.
  Gilenya® puede afectar la función hepática. Gilenya® puede interferir los resultados de las pruebas de la función del hígado (hepática). Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, la orina anormalmente oscura, o padece náuseas, vómitos y cansancio durante el tratamiento, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría llevar a cabo análisis de sangre para vigilar su función hepática y bilirrubina y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con Gilenya® 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 Gilenya® 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). Su médico considerará realizarle un examen MRI para evaluar esta condición y decidirá si Ud. necesita interrumpir el tratamiento con Gilenya.

- 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 Gilenya®. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza severo, confusión, convulsiones y cambios en la visión.

- Rara vez se ha notificado una afección con lesiones cerebrales inusualmente grandes asociadas con recaída de la EM en pacientes tratados con Gilenya (una afección denominada lesiones tumefactas). En caso de una recaída severa, su médico considerará realizarle un examen MRI para evaluar esta condición y decidirá si Ud. necesita interrumpir el tratamiento con Gilenya.

- Un tipo de cáncer de piel llamada carcinoma de células basales (BCC) y otras neoplasias cutáneas, como el melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células Merkel, han sido reportadas en pacientes con EM tratados con Gilenya®. Su médico realizará exámenes regulares de la piel durante su tratamiento con Gilenya. 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.

  Una larga exposición al sol y un sistema inmune debilitado pueden afectar el riesgo de

IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

desarrollar carcinoma de células Merkel. Debe limitar su exposición al sol y los rayos UV usando ropa protectora adecuada y aplicando regularmente un filtro solar con un alto grado de protección UV.

- Se ha informado un tipo de **cáncer del sistema linfático (linfoma)** en pacientes con EM tratados con Gilenya.

Dígale a su médico de inmediato, si Ud. padece alguno de los siguientes síntomas o enfermedades **luego de haber interrumpido su tratamiento** con Gilenya® debido a que pueden ser serios:

- Si usted cree que su enfermedad (Esclerosis múltiple) empeora (vea la sección ¿Cómo tomar Gilenya®? *Si suspende el tratamiento con Gilenya®* y la sección Posibles efectos adversos).

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. Ver la sección "Usted no debe tomar Gilenya si..."
- **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 Gilenya® 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 Gilenya®.
- **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 Gilenya® 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 Gilenya® con alimentos y bebidas

Gilenya® puede tomarse con o sin alimentos.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

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

Niños y adolescentes (años de edad y mayores)

Gilenya® se utiliza en niños y adolescentes (10 años de edad y mayores) para tratar la esclerosis múltiple recidivante. Gilenya® no ha sido estudiado en niños menores a los 10 ~~años de edad~~.

Embarazo y lactancia

Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Gilenya® y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé.

Por lo tanto, si Ud. es una mujer que podría quedar embarazada, antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, su médico:

- le informará sobre el riesgo para un bebé no nacido,
- le pedirá que se realice una prueba de embarazo para asegurar que usted no está embarazada.

y

- le pedirá que utilice un método anticonceptivo eficaz mientras esté tomando Gilenya y dos meses después de dejar el tratamiento.

Consulte con el médico acerca de los riesgos asociados al uso de Gilenya® durante el embarazo y la lactancia, y acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con Gilenya® y en los dos meses posteriores al mismo.
Si usted está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico. Vea también la sección ¿Cómo tomar Gilenya®? *Si suspende el tratamiento con Gilenya®*

Si usted se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya®. Gilenya® pasa a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante.

Si usted recibe tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya® afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

¿Cómo tomar Gilenya®?

Tome siempre Gilenya® 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 Gilenya® será administrada en el consultorio o la clínica de dicho profesional donde será observado por las siguientes 6 horas.

Cuánto Gilenya® tomar

Adultos

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

Niños y adolescentes (10 años de edad y mayores)

La dosis a administrar depende del peso corporal:

- Niños y adolescentes con un peso corporal igual o menor a 40 kg: una capsula de 0,25 mg por día.
- Niños y adolescentes con un peso corporal mayor a 40 kg: una capsula de 0,5 mg por día.

IF-2021-81013778-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Los niños y adolescentes que comienzan con una dosis de 0,25 mg por día y que alcancen un peso corporal estable de 40 kg o más, serán instruidos por sus médicos de cambiar a la dosis de 0,5 mg por día. En este caso, se recomienda repetir el período de observación tras la primera dosis.

Cómo y cuándo tomar Gilenya®

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

Duración del tratamiento con Gilenya®

No deje de tomar Gilenya® ni cambie la dosis sin consultar con el médico.
Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Gilenya®, consulte con el médico o el farmacéutico.

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

Si ha tomado muchas cápsulas de Gilenya® a la vez, o si ha tomado una primera dosis de Gilenya® 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 Gilenya®

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 Gilenya® 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 Gilenya®

No deje de tomar Gilenya® ni cambie la dosis sin consultar con su médico.
Después de interrumpir el tratamiento con Gilenya®, los síntomas de la EM pueden volver y empeorar en comparación con antes o durante el tratamiento. Dígale a su médico si presenta un empeoramiento de los síntomas de la EM después de suspender Gilenya®.

Fingolimod (Gilenya®) 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 Gilenya® un día o más durante las primeras dos semanas de tratamiento con Gilenya®, o más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento, o por más de 2 semanas después

IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-03988964-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

del primer mes en tratamiento con Gilenya®, el efecto inicial sobre su ritmo cardíaco puede ocurrir nuevamente al reiniciar el tratamiento con Gilenya®, 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 Gilenya® 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.
- Reducción de las plaquetas en sangre.
- 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, ataques (más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos).

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 Gilenya®.

- 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.
- Infección con el Virus del Papiloma Humano (VPH), incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado al VPH.
- Después de interrumpir el tratamiento con Gilenya®, los síntomas de la EM pueden volver y empeorar en comparación con antes o durante el tratamiento.
- Una forma autoinmune de anemia (disminución del número de globulos rojos en sangre) donde los glóbulos rojos son destruidos (anemia hemolítica autoinmune)

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.
- 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 Gilenya®?").
- Hipertensión arterial. Gilenya® 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
- Dolor muscular

IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT
IF-2021-05988966-APN-DGA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

- Dolor en las articulaciones
- Pérdida de peso

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 Gilenya®?

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Gilenya® 0,25 mg: envases conteniendo 28 cápsulas duras
Gilenya® 0,5 mg: envases conteniendo 28 y 56 cápsulas duras.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.260
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

"Este Medicamento es Libre de Gluten."

BPL: 27-May-2020
Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1109-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51013778-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-05705639- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N56.260

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:37:32 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:37:33 -03:00