



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5754-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000399-21-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000399-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 16/05/2022 16:07:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 16/05/2022 16:07:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2022 16:07:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/05/2022 16:07:26 .

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

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

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000399-21-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.15 15:31:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

LIXAMINOL

FINGOLIMOD (como clorhidrato) 0,500 mg

Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas.

Fórmula

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato) 0,500 mg. Excipientes: Manitol, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro amarillo, Cápsula Gelatina N° 3 Rojo / Crema 1 UNIDAD (Amarillo Ocaso (CI: 15985), Colorante rojo Carmoisina (CI: 14720), Rojo Allura AC (CI: 16035), Dióxido de Titanio (CI: 77891), Amarillo de Quinolina (CI: 47005), Gelatina)

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 28; 56 y 280 cápsulas duras, siendo la última para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

LIXAMINOL

FINGOLIMOD (como clorhidrato) 0,500 mg

Cápsula dura

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO
LIXAMINOL
FINGOLIMOD (Como clorhidrato) 0,500 mg
Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Lixaminol contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato) 0,500 mg. Excipientes: Manitol 48,353 mg, Estearato de Magnesio 1,000 mg, Óxido de Hierro amarillo 0,087 mg, Cápsula Gelatina N° 3 Rojo / Crema 1 UNIDAD (Amarillo Ocaso (CI: 15985) 0,01728 mg, Colorante Rojo Carmoisina (CI 14720) 0,02707 mg, Rojo Allura AC (CI: 16035) 0,00772 mg, Dióxido de Titanio (CI: 77891) 0,24676 mg, Amarillo de Quinolina (CI: 47005) 0,00086 mg, Gelatina 47,70034 mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

LIXAMINOL (Fingolimod) está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente (o recidivante), para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años.

Se encuentra indicado en:

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

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INDICACIONES

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria y degenerativa del SNC cuya prevalencia en Argentina se estima en 18.5 pacientes:100.000 habitantes. Es más frecuente en mujeres con una razón 2-3/1 con respecto a los varones.

EMRR es el tipo más frecuente de la enfermedad y afecta al 80-85% de los afectados por EM. (Fuente: www.EMA.org.ar)

Aproximadamente 4-15% de los pacientes contiene esclerosis múltiple altamente activa desde el inicio de la enfermedad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

LIXAMINOL (Fingolimod) es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo **LIXAMINOL** (Fingolimod) fosfato. En concentraciones nanomolares ínfimas, **LIXAMINOL** (Fingolimod) fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor de la S1P en los linfocitos, **LIXAMINOL** (Fingolimod) fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no una depleción de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas en el sistema nervioso central, donde causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos in vitro indican que **LIXAMINOL** (Fingolimod) también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmune

Aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos en una ocasión. El tratamiento crónico diario mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan habitualmente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por **LIXAMINOL** (Fingolimod). Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un

fenotipo de memoria efectora, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula en los órganos linfoides no resulta afectada por **LIXAMINOL** (Fingolimod). El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de **LIXAMINOL** (Fingolimod) produce una leve disminución del recuento de neutrófilos alcanzando un valor que resulta aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Frecuencia y ritmo cardíacos

Al inicio del tratamiento **LIXAMINOL** (Fingolimod) produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por **LIXAMINOL** (Fingolimod).

El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado alteraciones del ritmo como fibrilación/aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. El tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Función pulmonar

El tratamiento con una única dosis o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de **LIXAMINOL** (Fingolimod) durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espirometría (VEF1) y el flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de **LIXAMINOL** (Fingolimod) superiores a 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente en la resistencia de las vías aéreas.

El tratamiento con múltiples dosis de 0,5; 1,25 ó 5 mg de **LIXAMINOL** (Fingolimod) no se asocia con el deterioro de la oxigenación, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los sujetos

que reciben tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (Tmax de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (Cmax) o la exposición (ABC) de Fingolimod, por consiguiente, **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

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

Biotransformación

La biotransformación de Fingolimod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente mediada por la isoenzima citocromo P450 4F2 y la posterior degradación de tipo de ácidos grasos a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. **LIXAMINOL** (Fingolimod) se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 humano con una contribución menor de CYP 2D6, 2E1, 3A4, y 4F12. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden alterar la exposición al Fingolimod o Fingolimod-fosfato.

La participación de varias isoenzimas CYP en la oxidación del Fingolimod sugiere que el metabolismo del fármaco no quedaría sujeto a una inhibición sustancial ante la presencia de un inhibidor de una isoenzima CYP específica única. Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23%), Fingolimod-fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%).

Eliminación

El aclaramiento sanguíneo de **LIXAMINOL** (Fingolimod) es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente (T1/2) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod-fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod -osfato no se excretan de forma intacta por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

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

Poblaciones especiales

Género y raza

La farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico.

Insuficiencia renal

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

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la Cmax de Fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó en un 12%, 44%, y 103%, respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la Cmax de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod-fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

LIXAMINOL (Fingolimod) debe utilizarse bajo un estrecho monitoreo en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

LIXAMINOL (Fingolimod) debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

Adulto Mayor

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **LIXAMINOL** (Fingolimod) en pacientes de menos de 10 años.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Ketoconazol

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

Potencial de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de co-medicaciones

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

Se desconoce el potencial de Fingolimod para inhibir CYP2C8 y de Fingolimod-fosfato para inhibir CYP2B6.

Potencial de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo o el de las co-medicaciones:

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

Transportadores:

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

Ciclosporina:

La farmacocinética de una única dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) no se alteró al ser co-administrada con ciclosporina en estado estable, ni la farmacocinética en estado estable de la ciclosporina se alteró por **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Estos datos indican que es poco probable que **LIXAMINOL** (Fingolimod) reduzca la eliminación de los fármacos que son principalmente eliminados por CYP3A4, y muestran que la potente inhibición de transportadores MDR1, MRP2, y OATP-C no tiene influencia en la disposición del **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem:

La exposición de una única dosis de Fingolimod y Fingolimod-fosfato no se alteró al ser co-administrada con isoproterenol o atropina. Del mismo modo, la farmacocinética de una dosis única de Fingolimod y Fingolimod-fosfato y la farmacocinética en estado estable tanto de atenolol y de diltiazem, no cambiaron durante la co-administración de los últimos dos fármacos individualmente con Fingolimod.

Análisis de la farmacocinética en la población:

La evaluación farmacocinética realizada en la población de pacientes con EM no brindó pruebas de un efecto importante de fluoxetina y paroxetina (fuertes inhibidores de CYP2D6) y carbamazepina (potente inductor enzimático) sobre las concentraciones previas de Fingolimod y Fingolimod-fosfato.

Asimismo, las siguientes sustancias que comúnmente se recetan juntas, no tuvieron un efecto clínicamente relevante (<20%) sobre las concentraciones de Fingolimod o Fingolimod-fosfato previas a la dosis: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalina y corticosteroides.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. La dosis recomendada de **LIXAMINOL** (Fingolimod) es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 10 años y menores de 18 años depende del peso corporal:

- Peso corporal menor a 40 kg: la dosis recomendada es de una cápsula de 0,25 mg una vez al día.
- Peso corporal mayor a 40 kg: la dosis recomendada es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día.

Los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con la dosis de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso corporal estable mayor a 40 kg deben pasar a cápsulas de 0,5 mg.

Las dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) superiores a 0,5 mg se relacionan con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio terapéutico adicional. **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede tomarse indistintamente con los alimentos o durante los intervalos entre las comidas.

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

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

- 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- Más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Más de 2 semanas después de un mes de tratamiento. Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

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

La primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) se debe administrar en un medio en el que los recursos para detectar y tratar adecuadamente la bradicardia sintomática se encuentren disponibles. A fin de evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod), todos los pacientes deben ser observados durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con control horario de la frecuencia de pulso y de la presión arterial. Debe obtenerse en todos los pacientes un electrocardiograma (ECG) antes de la administración, y al final del período de observación.

Controles adicionales, con extensión del monitoreo (al menos monitoreo durante la noche con ECG continuo), deben ser instituidos en las siguientes situaciones hasta la resolución de los hallazgos:

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis es <45 latidos por minuto (lpm).

- La frecuencia cardíaca registrada 6 horas después de la dosis está en el valor más bajo posterior a la administración de la dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico sobre el corazón podría no haber ocurrido aún).
- El ECG de 6 horas después de la dosis muestra la aparición de un nuevo bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o el agravamiento de un bloqueo AV o un intervalo QTc ≥ 500 ms.
- La ocurrencia en cualquier momento de un bloqueo AV de segundo grado nuevo o cualquier bloqueo AV de tercer grado.
- Quienes tienen ciertos trastornos preexistentes y que no puedan tolerar bien la bradicardia.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca o conducción atrioventricular.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardíaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.

Si después de la administración de la dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) se produce una bradicardia sintomática, debe iniciarse el manejo adecuado, comenzar el monitoreo electrocardiográfico continuo y proseguir con la observación hasta que los síntomas hayan resuelto.

Si un paciente requiere una intervención farmacológica en razón de la bradicardia sintomática, debe instituirse el monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche en un centro médico, y la misma estrategia de supervisión de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Los pacientes con ciertas condiciones preexistentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sino–auricular, hipertensión no controlada) podrían no tolerar la bradicardia inducida por **LIXAMINOL** (Fingolimod), o experimentar alteraciones graves del ritmo cardíaco después de la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod). Antes del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado, y en caso de tratarse con **LIXAMINOL** (Fingolimod), este especialista debe determinar el monitoreo más apropiado con, al menos, control ECG continuo durante la noche en un centro médico después de la primera dosis.

LIXAMINOL (Fingolimod) está contraindicado en pacientes que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).

Debido a que el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) provoca una disminución del ritmo cardíaco y puede prolongar el intervalo QT, antes de la administración o durante la observación de 6 horas, los pacientes que presenten un intervalo QTc prolongado (>450 ms para las personas de sexo masculino, >470 ms en el caso de personas de sexo femenino), o que se encuentren en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, prolongación congénita del intervalo QT), o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en un centro médico (ver Interacciones farmacológicas).

La experiencia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina). Debido a que el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) también se asocia con disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el comienzo de la administración de **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco.

Si se considera en estos pacientes el inicio de la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod), la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, el médico responsable de la evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) (ver Interacciones farmacológicas).

Los datos clínicos indican que los efectos de **LIXAMINOL** (Fingolimod) sobre la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque efectos más leves sobre la frecuencia cardíaca pueden persistir durante un promedio de 2-4 semanas luego del inicio de la terapia, al cabo de las cuales el ritmo cardíaco

generalmente regresa a los valores basales. Los médicos deben permanecer alertas frente a los informes de los pacientes acerca de síntomas cardíacos.

*Reinicio de la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) luego de su discontinuación:*

Si el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) se suspende por más de 14 días, después del primer mes de terapia, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV pueden recurrir con la reintroducción del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), y las mismas precauciones de monitoreo, en relación a la primera dosis, deben aplicarse. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), el procedimiento de monitoreo de la primera dosis se recomienda después de la interrupción del tratamiento de un día o más; durante las semanas 3 y 4 luego de iniciado el tratamiento el procedimiento de monitoreo de la primera dosis se recomienda luego de una interrupción de la terapia mayor a 7 días.

*Cambio de dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) en población pediátrica:*

Cuando se cambia la dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día, se recomienda realizar el monitoreo de manera similar al monitoreo de inicio del tratamiento.

Población de edad avanzada:

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

Alteración de la función renal:

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

Alteración de la función hepática:

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

Pacientes diabéticos:

LIXAMINOL (Fingolimod) no se ha estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus concomitante. **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular estos pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de LIXAMINOL (Fingolimod) en pacientes de menos de 10 años. No se cuenta con información acerca de su uso a largo plazo, impacto en el crecimiento y desarrollo (incluido desarrollo cognitivo).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido un infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA);

Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado o enfermedad del seno coronario, a menos que el paciente cuente con un marcapasos funcionando.

Intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms.

Tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III.

Síndrome de inmunodeficiencia conocido.

Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).

Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.

Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo;

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

LIXAMINOL (Fingolimod) no está recomendado en pacientes con:

- Bloqueo cardíaco sinoauricular;
- Prolongación QTc >470 mseg (mujeres adultas), QTc >460 mseg (niñas) o >450 mseg (hombres adultos y niños);

- Historia de paro cardíaco;
- Apnea del sueño grave;
- Historia de bradicardia sintomática;
- Historia de síncope recurrente;
- Hipertensión no controlada.

Si se considera el tratamiento con LIXAMINOL (Fingolimod) en estos pacientes, los beneficios esperados deben superar los riesgos potenciales, y se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia y alteraciones en la conducción cardíaca:

En razón del riesgo de bradiarritmia y de bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

El inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio.

Bradiarritmia:

Luego de la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod), el descenso en la frecuencia cardíaca comienza dentro de la primera hora de administración. El primer día, la reducción máxima de la frecuencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las 6 horas de administración y se recupera, aunque sin alcanzar los valores basales, de 8 a 10 horas post-dosis. En virtud de la variación fisiológica diurna, existe un segundo período de reducción en la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes, la reducción en la frecuencia cardíaca durante el segundo período es mayor que la disminución observada en las primeras 6 horas. Frecuencias cardíacas menores a 40 latidos por minuto fueron raramente observadas. En estudios controlados, eventos adversos vinculados con bradicardia sintomática luego de la primera dosis fueron reportados en el 0,5% de los pacientes que recibieron **LIXAMINOL** (Fingolimod) 0,5 mg, pero en ningún paciente que recibió placebo.

Los pacientes que experimentaron bradicardia generalmente permanecieron asintomáticos, pero algunos pacientes manifestaron hipotensión, mareos, fatiga,

palpitaciones y dolor pectoral que usualmente resolvió dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Luego de la segunda dosis, puede ocurrir una nueva disminución en la frecuencia cardíaca en comparación con aquella previa a esta segunda dosis, pero la magnitud de este cambio es menor que aquel observado después de la primera dosis. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca retorna a los valores basales al mes de tratamiento crónico.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y medición de la presión arterial antes y 6 horas después de la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod). Todos los pacientes deben ser monitoreados por un período de 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con determinaciones horarias de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El monitoreo electrocardiográfico continuo (en tiempo real) durante este período de 6 horas es recomendable.

En caso de ocurrencia de síntomas relacionados con bradiarritmia posteriores a la administración, debe iniciarse el manejo clínico apropiado y deberá continuar el control hasta que los síntomas hayan resuelto. En el caso de que un paciente requiera una intervención farmacológica durante el seguimiento tras la primera dosis, debe realizarse un monitoreo durante la noche en un centro médico.

Si el ritmo cardíaco a las 6 horas es el más bajo desde que se administró la primera dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico en el corazón podría no haberse manifestado aún), la vigilancia debe extenderse al menos 2 horas más y hasta que el ritmo cardíaco se incremente nuevamente. Además, si después de 6 horas la frecuencia cardíaca es <45 lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o un agravamiento del bloqueo AV o un intervalo QTc ≥ 500 ms, el seguimiento debe prolongarse (por lo menos, supervisión durante la noche), y hasta que los hallazgos hayan resuelto. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también determina la extensión del monitoreo (con supervisión por lo menos durante la noche). (ver Monitoreo de la primera dosis).

En razón de que una bradicardia significativa inducida por **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede ser mal tolerada en pacientes con ciertas condiciones pre-existentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sino –auricular, hipertensión no controlada) o que **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede provocar en estos pacientes alteraciones graves del ritmo cardíaco luego de la primera dosis; antes del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) estos pacientes deben someterse a una

evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado. En estos pacientes, si se valora que los beneficios anticipados superan los riesgos potenciales derivados del tratamiento, el médico responsable de dicha evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado incluyendo, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) (ver Monitoreo de la primera dosis). Debido al riesgo de alteraciones graves en el ritmo cardíaco, **LIXAMINOL** (Fingolimod) está contraindicado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o de grado superior, o enfermedad del seno coronario, al menos que el paciente cuente con un marcapasos funcionante, y en pacientes con intervalo QTc ≥ 500 ms, o que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV.

LIXAMINOL (Fingolimod) no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

Los fármacos antiarrítmicos clase Ia y III han sido asociado con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Debido a que el comienzo del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) reduce la frecuencia cardíaca, **LIXAMINOL** (Fingolimod) está contraindicado en pacientes que utilizan estos medicamentos.

LIXAMINOL (Fingolimod) no está recomendado en pacientes que toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco. La experiencia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina), y el inicio de la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) en pacientes tratados con estos medicamentos puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco.

Si se considera en estos pacientes la utilización de **LIXAMINOL** (Fingolimod), la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, dicho especialista establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG

continuo en un centro médico al iniciar la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) (ver Interacciones farmacológicas).

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

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

Bloqueo atrioventricular (Bloqueo AV):

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

LIXAMINOL (Fingolimod) 1,25 mg (una dosis superior a la recomendada) en un estudio no controlado.

Intervalo QT

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

*Reinicio de la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) luego de su discontinuación:*

Con la reanudación del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento, cuando se interrumpa el tratamiento durante:

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

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

Efectos inmunosupresores:

LIXAMINOL (Fingolimod) posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden

ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas (incluyendo micosis fungoide) y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. El seguimiento debe incluir la vigilancia de procesos cancerígenos cutáneos y de micosis fungoide. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

Infecciones:

Un efecto farmacodinámico central de **LIXAMINOL** (Fingolimod) es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Se debe controlar el recuento de linfocitos periféricos (CBC, de sus siglas en inglés) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) (en un plazo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior) y monitorearlo durante el tratamiento. En el caso de confirmarse un recuento de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ se debe interrumpir el tratamiento. Cuando se reanude el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día (o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos de 10 años y en adelante con un peso corporal 40 kg). No se han autorizado otras dosis de tratamiento.

El inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe hacerse una determinación de anticuerpos para el virus varicela zoster (VVZ) en los pacientes sin antecedente de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no estén vacunados contra VVZ. Antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, en quienes el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe ser aplazado 1 mes para permitir el efecto protector pleno de la vacunación.

En pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con encefalitis, meningitis o meningoencefalitis, se debe realizar una evaluación diagnóstica rápidamente; si se diagnostica, se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Dos pacientes murieron por infección herpética durante los estudios controlados con Fingolimod.

En ambos casos los pacientes estaban recibiendo una dosis de Fingolimod (1,25 mg), superior a la recomendada para el tratamiento de la EM (0,5 mg) y recibieron altas dosis de terapia corticosteroide por supuesta recaída de EM. No ocurrieron muertes debidas a infecciones virales en pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg en base a datos precomercialización.

En estudios controlados realizados en EM, la tasa general de infecciones (72%) y de infecciones graves (2%) con Fingolimod 0,5 mg fue similar al placebo. Sin embargo, bronquitis y en menor grado neumonía, fueron más comunes en pacientes tratados con Fingolimod.

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas.

Los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento deben ser sometidos a un diagnóstico certero y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas.

En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de **LIXAMINOL** (Fingolimod), evaluando la relación riesgo-beneficio antes de reiniciar el tratamiento. La eliminación de **LIXAMINOL** (Fingolimod) después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y hasta 2 meses después de la discontinuación del mismo.

Se han presentado casos de meningitis criptocócica (a veces mortal) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. En caso de presentarse la misma se deberá suspender **LIXAMINOL** (Fingolimod) e iniciar el tratamiento de esta entidad. En caso de que esté justificado reiniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), se debe realizar una consulta multidisciplinaria (x ej: a un especialista de enfermedades infecciosas).

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingolimod desde la autorización de comercialización, tras aproximadamente 2-3 años de tratamiento con monoterapia, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con Fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo

en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior.

Antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) hasta que se haya descartado una LMP.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH en la experiencia poscomercialización. Para el cáncer asociado a VPH se recomienda realizar a los pacientes pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou y la vacunación, de acuerdo con las prácticas habituales.

La eliminación de **LIXAMINOL** (Fingolimod) después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de LIXAMINOL (Fingolimod).

Edema macular:

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

Algunos pacientes presentan visión borrosa o una disminución en la agudeza visual, pero otros pueden no presentar síntomas y se les diagnostica edema macular en un examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejora o se resuelve después de la interrupción del fármaco, pero algunos pacientes tuvieron una pérdida residual de agudeza visual después de la resolución del edema macular. Igualmente se recomienda una evaluación oftalmológica basal y a los 3-4 meses después de iniciado el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento se les debe realizar una evaluación del fondo del ojo incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. La incidencia de

edema macular también se incrementa en pacientes con EM y con historial de uveítis. En la experiencia combinada con todas las dosis de Fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente 20% en pacientes con historial de uveítis contra 0,6% en aquellos sin historial de uveítis. Se recomienda que los pacientes con EM que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, sean sometidos a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y también durante el tratamiento de manera regular. No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). La decisión de reiniciar o no el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática:

Durante los ensayos clínicos, el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de las transaminasas hepáticas con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo.

En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. La mayor parte de estos incrementos se produjo en un plazo de 3 a 4 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (n=10 con 1,25 mg, n=2 con 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas ≥ 5 veces el LSN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en 5 meses aproximadamente.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes. En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod.

Se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Por lo tanto, se debe hacer un seguimiento minucioso de la función hepática. Un hepatograma con niveles

de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas y bilirrubina sérica deben controlarse al cumplirse 1, 3, 6 y 12 meses de tratamiento y a partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). Durante el tratamiento y en ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) se debe suspender si los niveles de transaminasas hepáticas son de al menos 5 veces el LSN o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

Se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día (o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos de 10 años y en adelante con un peso corporal menor a 40 kg). No se han autorizado otras dosis de tratamiento.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas, y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo, nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de la exclusión de otra causa de daño hepático, y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con Fingolimod, debe tenerse precaución cuando **LIXAMINOL** (Fingolimod) se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con determinaciones serológicas:

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, dicho recuento de linfocitos periféricos

no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos en los pacientes que reciben **LIXAMINOL** (Fingolimod). Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos sobre la presión arterial:

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

Efectos respiratorios:

Se han observado leves disminuciones dosis-dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de la espirometría y en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que comenzaron en el primer mes de tratamiento con Fingolimod y permanecieron estables luego. En el mes 24 de tratamiento, la reducción desde el valor basal en el porcentaje de valores teóricos para VEF1 fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg y 2% para placebo. Para DLCO, las reducciones en porcentaje de los valores teóricos al mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo. Los cambios en el VEF1 parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la interrupción del fármaco. En estudios controlados efectuados en EM, se informó disnea en el 5% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes interrumpieron Fingolimod debido a disnea inexplicable durante los estudios de extensión no controlados. Fingolimod no ha sido evaluado en pacientes de EM y función respiratoria comprometida. **LIXAMINOL** (Fingolimod) debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tratamiento previo con inmunosupresores:

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Fingolimod. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a **LIXAMINOL** (Fingolimod), se debe tener en cuenta la semi-vida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar **LIXAMINOL** (Fingolimod) para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia). Generalmente se puede iniciar **LIXAMINOL** (Fingolimod) tras la interrupción de interferón o acetato de glatiramero.

El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

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

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

No se debe administrar de forma concomitante antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune. Por tal motivo, la decisión de utilizar corticoesteroides de forma concomitante y prolongada debe considerarse cuidadosamente.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización. Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de

cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450:

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

Neoplasmas cutáneos:

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod.

Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con **LIXAMINOL** (Fingolimod) que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote):

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

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico. Los médicos deben vigilar las convulsiones y sobre todo en pacientes con enfermedades subyacentes o con antecedentes de epilepsia preexistente o antecedentes familiares de epilepsia.

Interrupción del tratamiento:

Si se decide interrumpir el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento en base a la vida media del aclaramiento de **LIXAMINOL** (Fingolimod). Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con **LIXAMINOL** (Fingolimod). El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) podría generar un efecto aditivo sobre el sistema inmune.

Interacciones medicamentosas

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores:

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

Vacunación:

Durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y hasta dos meses después de interrumpido el mismo, la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar riesgo de infecciones por lo que debe evitarse su uso.

Sustancias inductoras de bradicardia:

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol en un ensayo de interacción en voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem.

Durante el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debe tenerse cautela debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que están tratados con fármacos que disminuyen el ritmo cardíaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

*Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con **LIXAMINOL** (Fingolimod):*

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

La carbamazepina 1200 mg/día redujo la concentración de Fingolimod y sus metabolitos.

Fenobarbital, efavirenz, rifampicina pueden alterar la concentración de **LIXAMINOL** (Fingolimod). No se recomienda la administración concomitante con Hierba de San Juan.

*Interacciones farmacocinéticas de **LIXAMINOL** (Fingolimod) con otras sustancias:*

Es improbable que **LIXAMINOL** (Fingolimod) interactúe con sustancias que predominantemente se metabolizan mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de **LIXAMINOL** (Fingolimod) con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a **LIXAMINOL** (Fingolimod). Por ello, no se espera que **LIXAMINOL** (Fingolimod) altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de **LIXAMINOL** (Fingolimod).

La administración concomitante de **LIXAMINOL** (Fingolimod) con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo, no se espera que **LIXAMINOL** (Fingolimod) tenga un efecto sobre su exposición. Se debe usar con precaución la combinación de **LIXAMINOL** (Fingolimod) con inductores potentes de CYP450.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres:

Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, incluyendo mujeres adolescentes, sus padres (o representantes legales) y cuidadores, de los riesgos graves de **LIXAMINOL** (Fingolimod) para el feto, con ayuda de la tarjeta recordatoria de la paciente específica del embarazo. Debe asesorarse acerca de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). Como la eliminación de **LIXAMINOL** (Fingolimod) del organismo se extiende

aproximadamente por dos meses después de la interrupción del fármaco, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir haciendo necesario continuar con la contracepción durante este período.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que podrían estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo; repetir esta prueba a intervalos adecuados. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), se recomienda la discontinuación de dicho fármaco. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defectos en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa **LIXAMINOL** (Fingolimod) (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas. No se dispone de datos respecto de los efectos de Fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Los médicos deben reevaluar de forma anual el beneficio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) frente al riesgo en cada paciente, especialmente en pacientes pediátricos. Los médicos deben proporcionar a los pacientes/padres/cuidadores, la guía para el paciente/padres/cuidadores y la tarjeta recordatoria de la paciente específica del embarazo.

Uso en Pediatría

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones en adultos también aplican a los pacientes pediátricos.

Específicamente con pacientes pediátricos, los médicos deben también:

- Evaluar el estadio de Tanner y medir la altura y peso según la práctica clínica habitual;
- Realizar monitorización cardiovascular;
- Tomar precauciones cuando se administre la primera dosis / los pacientes cambien de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, debido al potencial de bradiarritmia;
- Monitorear los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión y ansiedad;
- Enfatizar a los pacientes el cumplimiento del tratamiento y el uso indebido, especialmente en relación con la interrupción del tratamiento y la importancia de repetir la monitorización cardiaca;
- Enfatizar los efectos inmunosupresores de LIXAMINOL (Fingolimod);
- Considerar una programación de vacunación completa antes de comenzar con **LIXAMINOL** (Fingolimod);
- Proporcionar guías sobre monitoreo de crisis epilépticas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de **LIXAMINOL** (Fingolimod) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia.

Al inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas.

REACCIONES ADVERSAS

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

1. Bradiarritmia (incluidos defectos de conducción y bradicardia complicada por hipotensión) posterior a la aplicación de la primera dosis. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
2. Aumento de las transaminasas hepáticas. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
3. Infecciones oportunistas incluidos la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva virus John Cunningham (PML), Varicela Zoster (VZV), infecciones herpéticas

virales diferentes a VZV, infecciones micóticas. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

4. Toxicidad reproductiva. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
5. Neoplasias de piel (Carcinoma basal celular, Sarcoma de Kaposi, Melanoma Maligno, Carcinoma celular de Merkel, Carcinoma de células escamosas) (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
6. Convulsiones (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
7. Linfoma (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Efectos adversos de la clase farmacológica

LIXAMINOL (Fingolimod) es un modulador del receptor S1P. Al igual que otros fármacos que pertenecen a esta clase, ejerce su efecto terapéutico principalmente por medio de la unión al receptor S1P localizado en linfocitos. Sin embargo, la interacción con este y otros subtipos de receptores S1P puede llevar a efectos adversos entre los que se cuentan:

Disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia y retrasos en la conducción AV asociados a la primera dosis (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Incrementos leves en la presión arterial (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Edema macular (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Broncoconstricción (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Aumento del riesgo de ciertas infecciones como infecciones respiratorias (bronquitis, neumonía) y herpes zóster en comparación con placebo, asociada a la disminución del recuento de linfocitos periféricos (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Aumento en el nivel sérico de enzimas hepáticas (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

RIESGOS POTENCIALES IDENTIFICADOS

Otras neoplasias malignas

Las mujeres que reciben **LIXAMINOL** (Fingolimod) deben interrumpir la lactancia.

Resumen del perfil de seguridad:

La frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos fase 3 con Fingolimod 0,5 mg se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

MUY FRECUENTES	Infecciones por virus influenza Sinusitis
FRECUENTES	Herpes Zoster Bronquitis Tiña Versicolor
POCO FRECUENTES	Neumonía
FRECUENCIA NO CONOCIDA	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Meningitis criptocócica

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos):

FRECUENTES	Carcinoma de células basales
POCO FRECUENTES	Melanoma maligno
RARAS	Linfoma Carcinoma de células escamosas
MUY RARAS	Sarcoma de Kaposi
FRECUENCIA NO CONOCIDA	Carcinoma de células de Merkel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

FRECUENTES	Linfopenia Leucopenia
POCO FRECUENTES	Trombocitopenia
FRECUENCIA NO CONOCIDA	Edema periférico Anemia hemolítica autoinmune

Trastornos psiquiátricos:

FRECUENTES	Depresión
POCO FRECUENTES	Animo depresivo

Trastornos del sistema nervioso:

MUY FRECUENTES	Dolor de cabeza
FRECUENTES	Mareo Migraña
POCO FRECUENTE	Convulsiones
RARO	Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos oculares:

FRECUENTES	Visión borrosa Dolor ocular
POCO FRECUENTES	Edema macular

Trastornos cardíacos

FRECUENTES	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
-------------------	--

Trastornos vasculares

FRECUENTES	Hipertensión arterial
-------------------	-----------------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

MUY FRECUENTES	Tos
FRECUENTES	Disnea

Trastornos gastrointestinales:

MUY FRECUENTES	Diarrea
POCO FRECUENTES	Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

FRECUENTES	Eczema
	Alopecia
	Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

MUY FRECUENTES	Dolor de espalda
FRECUENTES	Mialgias Artralgias

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

FRECUENTES	Astenia
-------------------	---------

Exploraciones complementarias:

MUY FRECUENTES	Incremento de alanina transaminasa (ALT) Incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT) Incremento de aspartato transaminasa (AST)
FRECUENTES	Incremento de triglicéridos sanguíneos Disminución de peso
POCO FRECUENTES	Disminución del recuento de neutrófilos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:***Infecciones:***

En los ensayos clínicos efectuados en EM, la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, neumonía, comparado con placebo. A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes debidas a

infección por herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente en quien el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de EM.

Se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica).

Edema macular

En los ensayos clínicos en EM, el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento.

En algunos pacientes se manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros la lesión fue asintomática y se diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es más elevada en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus, una enfermedad que asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal en los que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

Al inicio del tratamiento, **LIXAMINOL** (Fingolimod) produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco que también puede estar asociada con retraso de la conducción auriculoventricular. En los ensayos clínicos en EM, la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 4-5 horas luego del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 8 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto se observó raramente en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió a los valores basales luego de aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron

síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio de la terapia.

En los ensayos clínicos en EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma) en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,5% de los pacientes en tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado 1 caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos; el paciente se recuperó espontáneamente. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento.

Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, un paciente tratado con Fingolimod 0,5 mg recibió tratamiento con isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Presión arterial

En los ensayos clínicos en EM, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio cercano a 3 mm de Hg de la presión sistólica y de casi 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.

Transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos en EM, el 8% y 2% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas hepáticas ≥ 3 veces el LSN y ≥ 5 veces el LSN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas la cual podría estar relacionada con el medicamento. La mayoría de las elevaciones ocurrieron en un plazo de 3 a 4 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (n=10 con 1,25 mg, n=2 con 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas ≥ 5 veces el LSN y que continuaron el

tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en 5 meses aproximadamente.

Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado casos de afecciones del sistema nervioso ocurridos en pacientes tratados con las dosis más elevadas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg), incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos con síntomas similares a encefalomiелitis diseminada aguda.

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

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

Linfomas

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

Síndrome hemofagocítico

Enfermedad rara asociada a distintas enfermedades autoinmunes.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

LIXAMINOL (Fingolimod) puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. **LIXAMINOL** (Fingolimod) no puede eliminarse del organismo con hemodiálisis ni con plasmaféresis. Si la sobredosis constituye la primera exposición a Fingolimod, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc \geq 500 mseg, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche. No existe tratamiento específico en caso de sobredosificación. El efecto de Fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores.

Frente a una sobredosis se deberá instituir tratamiento sintomático y medidas de soporte cardiovascular y respiratorio cuando se las requiera.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14; 28; 56 y 280 cápsulas duras, siendo la última para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
LIXAMINOL
FINGOLIMOD (como clorhidrato) 0,500 mg
Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE/PADRES/CUIDADORES

Lea esta información detenidamente antes de comenzar a tomar **LIXAMINOL** (Fingolimod) y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.**

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.**

Consulte a su médico si los síntomas empeoran o no mejoran.

Siga las instrucciones de uso.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

Fórmula

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato) 0,500 mg. Excipientes: Manitol, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro amarillo, Cápsula Gelatina N° 3 Rojo / Crema 1 UNIDAD (Amarillo Ocaso (CI: 15985), Colorante Rojo Carmoisina (CI 14720), Rojo Allura AC (CI: 16035), Dióxido de Titanio (CI: 77891), Amarillo de Quinolina (CI: 47005), Gelatina).

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria y degenerativa del SNC cuya prevalencia en Argentina se estima en 18.5 pacientes:100.000 habitantes. Es más frecuente en mujeres con una razón 2-3/1 con respecto a los varones.

EMRR es el tipo más frecuente de la enfermedad y afecta al 80-85% de los afectados por EM.

(Fuente: www.EMA.org.ar)

Aproximadamente 4-15% de los pacientes contiene esclerosis múltiple altamente activa desde el inicio de la enfermedad.

¿Qué es LIXAMINOL y para qué se usa?

LIXAMINOL (Fingolimod) pertenece a una clase de medicamentos conocidos como “moduladores de los receptores de la esfingosina fosfato”. Es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple remitente, recurrente particularmente en pacientes que no responden al tratamiento de EM o para aquéllos que desarrollan EM grave. Se administra en forma de cápsulas.

No cura la Esclerosis Múltiple, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de aparición de discapacidades físicas debidas a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

LIXAMINOL (Fingolimod) puede alterar la forma en que funciona el sistema inmunológico del cuerpo y ayudar 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. También ejerce un efecto beneficioso sobre las células que restringen el daño causado por la enfermedad.

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar LIXAMINOL (Fingolimod) y durante el tratamiento?

LIXAMINOL (Fingolimod) puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento.

También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día.

La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes.

Si su ritmo cardíaco se enlentece después de la primera dosis, podría sentirse mareado o cansado, 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.

Antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) 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 **LIXAMINOL** (Fingolimod), 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 iniciando nuevamente el tratamiento después de una interrupción en la terapéutica.

Usted debe notificar inmediatamente al médico los síntomas que indican un ritmo cardíaco lento (tales como mareo, vértigo, náuseas o palpitaciones) después de la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod);

Debe llamar a su médico en caso de interrumpir el tratamiento ya que el monitoreo de la primera dosis puede tener que repetirse, dependiendo de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod);

LIXAMINOL (Fingolimod) es teratogénico. Las mujeres en edad fértil, incluyendo las mujeres adolescentes deben:

Ser informadas por su médico antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, sobre los riesgos graves de **LIXAMINOL** (Fingolimod) para el feto y sobre la contraindicación en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo, con ayuda de la tarjeta recordatorio de la paciente específica del embarazo;

Realizarse una prueba de embarazo, antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod);

Estar utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento;

Notificar inmediatamente al médico cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Detener la terapia con **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede resultar en el regreso de actividad de la enfermedad. Su médico debe decidir cuándo y cómo el paciente debe ser monitoreado después de suspender el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

No use LIXAMINOL si

- Ha experimentado en los 6 meses previos al inicio de **LIXAMINOL** (Fingolimod) infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque

isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV.

- Tiene historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que tenga un marcapaso, o un intervalo QTc \geq 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.
- Si tiene respuesta inmunitaria disminuida.
- Si tiene una infección grave como tuberculosis o hepatitis.
- Si es alérgico a algunos de sus componentes.
- Si presenta enfermedad hepática grave (Child-Pugh Clase C)
- Si cursa procesos cancerígenos activos.
- Si se encuentra cursando un embarazo.
- Si se encuentra en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo efectivo.
- Tiene menos de 10 años.

Antes de tomar LIXAMINOL debe informar a su médico si recibe:

Medicamentos contra las arritmias como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol.

Medicamentos que aminoran los latidos del corazón, como atenolol, verapamil, diltiazem o ivabradin. Su médico puede decidir no administrar **LIXAMINOL** (Fingolimod) y pedirle que visite a un cardiólogo previo al uso de esta medicación.

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 **LIXAMINOL** (Fingolimod) y hasta dos meses luego de su finalización, vacunas a virus atenuados están contraindicadas.

Corticosteroides.

Antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos como carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan.

Antes de tomar LIXAMINOL, debe informar a su médico si:

- Si los latidos de su corazón son irregulares o anormales.
- Si ha padecido desmayos.

- Si tiene antecedentes personales o familiares de epilepsia, debido a que durante el tratamiento con LIXAMINOL (Fingolimod) pueden aparecer crisis epilépticas.
- Si padece una enfermedad grave del corazón, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos cerebrales.
- Si durante el sueño respira usted con suma dificultad o se le detiene la respiración (apnea del sueño no tratada).
- Si corre el riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco o ya los ha padecido (los que se denomina prolongación del espacio QTc o del trazado electrocardiográfico).
- Si tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular.
- 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 **LIXAMINOL** (Fingolimod) un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado. Si tiene pensado recibir una vacuna debe avisar a su médico. Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas. Por ejemplo, vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y hasta dos meses después de su finalización. **LIXAMINOL** (Fingolimod) reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Este efecto se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción. Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, sarpullido, herpes (culebrilla) y/o confusión o convulsiones (ataques), (pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis provocadas por una infección por hongos o por virus), contacte inmediatamente con su médico. Si cree que su EM está empeorando (p. ej. Debilidad, cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico lo antes posible, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una

infección y llamado leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

Antes de iniciar tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) su médico confirmará que tiene suficientes glóbulos blancos en sangre y puede que requiera repetir los controles en forma regular.

- 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), 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 **LIXAMINOL** (Fingolimod) y de forma periódica durante el tratamiento.
- Si sufre cualquier tipo de alteración visual durante el tratamiento, debe informar a su médico. Los mismos se manifiestan por visión borrosa, mancha ciega en el campo visual, problemas en la visión de colores. Los antecedentes de diabetes o uveítis aumentan las posibilidades de padecer edema macular.
- Si tiene problemas de hígado usted deberá hacerse un análisis de sangre antes de comenzar con **LIXAMINOL** (Fingolimod) para verificar su función hepática. **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede afectar la función hepática. Los problemas hepáticos suelen manifestarse por coloración amarillenta de piel y ojos, así como cambios en el color de la orina y la materia fecal, cansancio, dolor en zona del estómago, falta de apetito, náuseas y vómitos sin causa aparente. Si presenta alguno de estos síntomas, consulte e informe a su médico. Aunque no presente problemas de hígado, su médico le solicitará estudios de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y una monitorización de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y posteriormente de forma periódica, hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).
- Si tiene presión arterial alta o problemas pulmonares graves. **LIXAMINOL** (Fingolimod) puede dar leve aumento de presión arterial por lo cual su médico querrá controlar su presión arterial en forma regular. **LIXAMINOL** (Fingolimod) también tiene efectos sobre la función pulmonar.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con

LIXAMINOL (Fingolimod). Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod).

- Carcinoma de células basales (CCB): en pacientes con EM que han sido tratados con **LIXAMINOL** (Fingolimod) se han notificado casos de carcinoma de células basales (CCB), un tipo de cáncer de piel. Informe a su médico si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas (pueden ser signos de CCB). Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. El médico evaluará la necesidad de realizar pruebas de detección del cáncer, incluyendo la prueba de Papanicolaou y la vacunación, para el cáncer asociado a VPH, de acuerdo con las prácticas habituales.

Antes de comenzar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod). Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

- Si utiliza actualmente un método anticonceptivo efectivo; si cursa un embarazo antes del inicio del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada, y luego a intervalos adecuados.

PACIENTES PEDIÁTRICOS:

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones en adultos también aplican a los pacientes pediátricos.

- El médico debe evaluar el estadio de Tanner (mediante examen de genitales externos), medir la altura y peso según la práctica clínica habitual.
- Debe tomar precauciones durante la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod) y cuando el paciente sea cambiado desde una dosis diaria de 0.25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg.

- Se sabe que la depresión y ansiedad ocurren con mayor frecuencia en pacientes con esclerosis múltiple y ha sido reportado también en pacientes pediátricos tratados con **LIXAMINOL** (Fingolimod);
- Usted debe asegurar el cumplimiento de la medicación y evitar el uso indebido, especialmente la interrupción del tratamiento, y evitar repetir la monitorización cardíaca.

¿Cómo debo tomar LIXAMINOL?

Se puede tomar con o sin las comidas.

No debe administrarse a niños o a personas menores de 10 años.

No hay experiencia en el uso de esta medicación en ancianos.

Tome siempre **LIXAMINOL** (Fingolimod) exactamente como su médico le ha dicho.

No sobrepase la dosis recomendada.

Su médico podría solicitarle un análisis de sangre y un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.

La dosis es 0,5 mg por día, es decir una cápsula por día.

Tómelo con medio vaso de agua con o sin alimentos. La toma de este medicamento, cada día a la misma hora, le ayudará a recordar el momento en el que debe tomar el medicamento.

Si tomó más cápsulas de lo debido

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

Si olvida tomar una cápsula

No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.

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

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

Nunca debe interrumpir el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) ni cambiar la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico. **LIXAMINOL** (Fingolimod) permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto. Después de interrumpir el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento con EM. Si debe reanudar el tratamiento con esta medicación tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

¿CUALES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ESTE MEDICAMENTO?

Los efectos secundarios más comunes incluyen:

- 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 a la cara.
- Latido lento del corazón (bradicardia) o ritmo cardíaco irregular.
- Neumonía, con síntoma con fiebre, tos y dificultad para respirar.
- Edema muscular (inflamación en la zona de visión central de la retina en el fondo de 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.
- 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.
- Infección por virus de la gripe, con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos y fiebre.
- Infecciones por hongos (criptococo) que puede llegar a producir meningitis.
- 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
- Tiña, una infección por hongos en la piel (tiña versicolor).
- Mareos
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).
- Debilidad
- Sarpullido con sensación de picazón, enrojecimiento de la piel y quemazón (eccema).
- Picazón en la piel.
- Tipo de cáncer de piel como carcinoma de células basales que a menudo presenta apariencia de perla.
- 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 tratamiento, permanecen estables luego y revierten al discontinuar el tratamiento.
- Disminución de los valores de glóbulos blancos en sangre.
- Depresión.
- Visión borrosa.
- Hipertensión arterial.
- Bajo nivel de células blancas de la sangre (linfopenia, leucopenia).
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM). Los síntomas de la LPM pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LPM. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, debe consultar inmediatamente a su médico.

Si nota alguno de estos efectos secundarios u otros no mencionados en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico.

¿Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que se utiliza este medicamento?

Durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe evitar quedarse embarazada debido al riesgo de daño en

el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con esta medicación y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento. Si se queda embarazada durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod), deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.

Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé. Durante el tratamiento con **LIXAMINOL** (Fingolimod) no deberá dar el pecho. **LIXAMINOL** (Fingolimod) pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **LIXAMINOL** (Fingolimod) pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de **LIXAMINOL** (Fingolimod). Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas se vea alterada.

Si Ud. toma dosis mayores de LIXAMINOL de las que debiera

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

¿Cómo conservar LIXAMINOL?

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases conteniendo 14; 28; 56 y 280 cápsulas duras, siendo la última para Uso Hospitalario Exclusivo.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

19 de julio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5754**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59715****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000399-21-7****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg - CAPSULA DURA

670871

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 19 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5754

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59715

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIXAMINOL

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg

Excipiente (s)

COLORANTE ROJO CARMOISINA (CI 14720) 0,02707 mg CÁPSULA
MANITOL 48,353 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,087 mg POLVO
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,01728 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,00772 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,24676 mg CÁPSULA
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,00086 mg CÁPSULA
GELATINA 47,7003 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS

BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS

BLISTER CONTENIENDO 14 CAPSULAS

BLISTER CONTENIENDO 28 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 CAPSULAS

ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS

ENVASE CONTENIENDO 56 CAPSULAS

ENVASE CONTENIENDO 280 CAPSULAS

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

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA27

Acción terapéutica: Agente inmunosupresor selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIXAMINOL (Fingolimod) está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente (o recidivante), para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años. Se encuentra indicado en:

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L.	174/2022	VIRGILIO 844/56 - PLANTA A: CORRESPONDIENTE A PRODUCTOS GENERALES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/20 Y 9168/20	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 9168-2020	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	CALLE 5 N°186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	CALLE 5 N°186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000399-21-7



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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