Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7367

BUENOS AIRES, 17 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010393-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO 0,56 mg) 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 56.260.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 228 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO 0,56 mg) 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 56.260 y Disposición Nº 3069/11, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 43 a 70, 80 a 107 y 117 a 144, para los prospectos, de fojas 71 a 78, 108 a 115 y 145 a 152, para la información para el paciente y de fojas 79, 116 y 153, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3069/11 los prospectos autorizados por las fojas 43 a 70, los rótulos autorizados por las fojas 79 y la información para el paciente

autorizada por las fojas 71 a 78, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.260 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, información para el paciente y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010393-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7367

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7367 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.260 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO 0,56 mg) 0,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3069/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019367-10-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1367/14.-	Rótulos de fs. 79, 116 y 153, corresponde desglosar fs. 79. Prospectos de fs. 43 a 70, 80 a 107 y 117 a 144, corresponde desglosar de fs. 43 a 70. Información para el paciente de fs. 71 a 78, 108 a 115 y 145 a 152, corresponde desglosar de fs. 71 a 78.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.260 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....17 OCT 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010393-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7367

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Jfs

ORIGINAL 7367

A.N.M.A.T. FOLIO 71 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GILENYA®
FINGOLIMOD

Cápsulas duras
Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea atentamente este prospecto en su totalidad antes de empezar a utilizar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor dígaselo a su médico o farmacéutico.

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

En este prospecto

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

¿Qué es Gilenya® y para qué se utiliza?

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

¿Qué es la esclerosis múltiple?
La **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC), especialmente el trabajo del cerebro y la médula espinal. La inflamación que se produce en la esclerosis múltiple destruye la vaina de protección (denominada mielina) que rodea a los nervios del sistema nervioso central e impide que éstos funcionen correctamente. Este proceso se llama desmielinización.
Se desconoce la causa exacta de la enfermedad. El proceso lesivo del sistema nervioso central se atribuye principalmente a una respuesta anómala del sistema inmunitario del organismo.
Los pacientes con esclerosis múltiple experimentan brotes repetidos de síntomas del sistema nervioso central que son un reflejo de la inflamación que ocurre en dicho sistema. Dichos brotes suelen denominarse ataques, crisis, recaídas o recidivas. Los síntomas varían de un

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de la sensibilidad, trastornos visuales y problemas del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza la recidiva, pero pueden persistir algunos problemas. Esta forma de la enfermedad se llama «esclerosis múltiple recidivante», «en recaídas y remisiones» o «esclerosis múltiple recidivante-remitente».
Algunas personas aquejadas de esclerosis múltiple recidivante notan un aumento paulatino de síntomas entre dos recidivas, lo cual es un indicio de una transición hacia otra forma de esclerosis múltiple (llamada forma secundaria progresiva).

¿Para qué se utiliza Gilenya®?
Gilenya® es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra en forma de cápsulas.
Gilenya® no cura la esclerosis múltiple, pero ayuda a disminuir el número de recidivas y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

¿Cómo funciona Gilenya®?
Gilenya® puede alterar la forma en que funciona el sistema inmunológico del cuerpo, y ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que las células responsables de la inflamación lleguen al cerebro. Ello reduce la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Gilenya® también puede ejercer un efecto beneficioso directo en algunas células del cerebro (células neurales) que participan en la reparación o la restricción del daño causado por la enfermedad.
En los estudios clínicos, se ha observado que Gilenya® disminuye el número de ataques (en poco más de la mitad) y, por ende, el número de recidivas graves y de recidivas que requieren internación, prolonga el período sin recidivas y frena la progresión de la discapacidad (en cerca de un tercio).
Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de Gilenya® y la razón por la que se le recetó, consulte con el médico.

¿Que necesita saber antes y mientras toma Gilenya®?

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

Tenga un especial cuidado con Gilenya®:

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

Es muy importante que se verifique el estado de su corazón si alguno de los puntos siguientes aplica a usted. Su médico podría decidir que no utilizar Gilenya®. Si su médico piensa que Gilenya® es bueno para usted, podría consultar primero con un cardiólogo (que es un

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

especialista en enfermedades del corazón). Asimismo, un profesional sanitario podría mantenerlo a usted en observación durante la noche después de la toma de la primera dosis de Gilenya®.

Usted no debe tomar Gilenya® si:

- ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III / IV.
- tiene historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que tenga un marcapaso.
- intervalo QTc ≥500 ms al inicio del tratamiento.
- **Si está en tratamiento con sustancias para los latidos irregulares del corazón** tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol (ver "Uso de otros medicamentos").

Además informe a su médico antes de tomar Gilenya®:

- **si los latidos de su corazón son irregulares o anormales. si padece una enfermedad grave del corazón, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos cerebrales; si durante el sueño respira usted con suma dificultad o se le detiene la respiración** (apnea del sueño no tratada); **si corre el riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco o ya los ha padecido** (lo que se denomina prolongación del espacio QTc o del trazado electrocardiográfico). Su médico tal vez decida no administrarle a usted Gilenya® si padece uno de estos trastornos.
- **si su corazón late con lentitud; si al principio del tratamiento con Gilenya® está tomando medicamentos que reducen la frecuencia de su corazón o si tiene usted antecedentes de pérdida súbita del conocimiento (desmayo).** Su médico tal vez decida no administrarle Gilenya® o bien pida asesoramiento a un cardiólogo para que éste le sustituya sus medicamentos por otros que no reduzcan la frecuencia cardíaca o quizá decida cómo mantenerlo en observación médica después de que usted tome la primera dosis de Gilenya®.

Gilenya® puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento. También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes. Si su ritmo cardíaco se enlentece después de la primera dosis, podría sentirse mareado o cansado, o podría ser consciente de la lentitud de su frecuencia cardíaca Si la frecuencia de su corazón se reduce mucho o si le sobreviene una caída de la tensión arterial, podría necesitar usted un tratamiento inmediato. En tal caso, permanecerá usted en observación durante la noche a cargo de un profesional de la salud y el mismo proceso de observación que tuvo lugar tras la primera dosis de Gilenya® se también aplicará para la segunda dosis.

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

- **Si Ud. no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela.** Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra este virus, y puede decidir vacunarlo si Ud. no tiene los anticuerpos contra este virus. En este caso, Ud. comenzará el tratamiento con Gilenya® un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.
- **Si su respuesta inmunitaria está debilitada** (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen al sistema inmunitario, ver "Uso de otros medicamentos"). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. Gilenya® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre

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

A.N.M.A.T. FOLIO 74 MESA DE ENTRADAS

(especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gilenya® (y hasta dos meses después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad.
Si usted tiene una infección, dígale a su médico antes de tomar Gilenya®. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y en ocasiones mortales. Antes de comenzar a tomar Gilenya®, su médico confirmará si usted tiene suficientes glóbulos bancos en su sangre. Durante su tratamiento con Gilenya®, si usted cree que ha contraído una infección o tiene fiebre o se siente como si estuviera engripado contacte al médico de inmediato.

- **Si tiene pensado recibir una vacuna.** Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas ("vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos") durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después de su finalización (ver "Uso de otros medicamentos").
- **Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular, ver a continuación), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes.** El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con Gilenya® y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya®, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes. Después de comenzar el tratamiento con Gilenya®, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que permite ve Gilenya® formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). Gilenya® puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir durante los primeros cuatro meses de tratamiento con Gilenya®. Usted tiene más probabilidades de padecer un edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación del ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio los síntomas pueden estar ausentes. Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico podría pedir que le hagan a usted un examen del ojo, particularmente si: el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si parece una mancha ciega (escotoma) en el centro de su campo visual, o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.
- **Si tiene problemas de hígado.** Usted deberá hacerse un análisis de sangre antes de comenzar a tomar Gilenya® para verificar su función hepática.
Gilenya® puede afectar la función hepática. Gilenya® puede interferir los resultados de las pruebas de la función del hígado (hepática). Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, la orina anormalmente oscura, o padece náuseas, vómitos y cansancio durante el tratamiento, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría llevar a cabo análisis de sangre para vigilar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con Gilenya® si su problema hepático es grave.

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los síntomas siguientes o enfermedades **durante** el tratamiento con Gilenya®.

Una condición llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ha sido comunicado raramente en pacientes con EM tratados con Gilenya®. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza severo, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Dígale a su médico si usted experimenta cualquiera de estos síntomas durante el

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 75 MESA DE ENTRADAS

tratamiento con Gilenya®.

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

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

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

Toma de Gilenya® con alimentos y bebidas
Gilenya® puede tomarse con o sin alimentos.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)
Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya® en personas ancianas. Ante la menor duda, consulte con el médico.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)
Gilenya® no debe administrarse a niños y adolescentes y no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad con esclerosis múltiple.

Embarazo y lactancia
Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Gilenya® y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con el médico acerca de los riesgos asociados al uso de Gilenya® durante el embarazo y la lactancia, y acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con Gilenya® y en los dos meses posteriores al mismo.
Si usted está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico.

Si usted se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya®, dígaselo al médico de inmediato. Ambos decidirán qué es lo mejor para usted y su bebé.

Usted no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Gilenya®. Gilenya® pasa a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante. Si usted recibe tratamiento con Gilenya®, consulte con el médico antes de dar de amamantar a su bebé.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 76 MESA DE ENTRADAS

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento, si usted está embarazada o en periodo de lactancia.

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

¿Cómo tomar Gilenya®?

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

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

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

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

Si usted toma más Gilenya® del que debiera o si ha tomado una primera dosis de Gilenya® por error
Si ha tomado muchas cápsulas de Gilenya® a la vez, o si ha tomado una primera dosis de Gilenya® por error, contacte al médico de inmediato.
Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG, y puede decidir monitorearlo durante la noche.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Si olvidó tomar una dosis de Gilenya®
Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la dosis siguiente en el horario que corresponda. No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.

Si usted ha tomado Gilenya® menos de 2 semanas, y olvida de tomar la dosis de un día, contacte a su médico de inmediato. Su médico puede decidir monitorearlo a usted en el momento de tomar la siguiente dosis.

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

Fingolimod (Gilenya®) permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la finalización del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (o cifra de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos secundarios descriptos en este prospecto.

Si usted es mujer, ver "Embarazo y Lactancia".

Novartis Argentina
Farm. Sergio Fonzalez
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Tecnico - M.N. 1152
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 77 MESA DE ENTRADAS

Si deja de tomar Gilenya® durante un día o más, durante el primer mes de tratamiento con Gilenya®, o si deja de tomar Gilenya® por más de 2 semanas después del primer mes en tratamiento con Gilenya®, el efecto inicial sobre su ritmo cardíaco puede ocurrir nuevamente. Al reiniciar el tratamiento con Gilenya®, su médico puede decidir monitorearlo en base a su frecuencia cardiaca y la presión sanguínea cada hora, realizarle los electrocardiogramas, o supervisarlo durante la noche.

Posibles efectos adversos

Como con cualquier medicamento, los pacientes tratados con Gilenya® pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Los efectos secundarios pueden ser:

Muy frecuentes: Afectan a más de uno de cada 10 pacientes.
Frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.
Poco frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.
Raros: Afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes:

- Bronquitis, con síntomas como tos con flema, dolor de pecho y fiebre.
- Culebrilla (herpes zóster), con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, generalmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas posibles son: fiebre seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón o manchas rojas, con dolor agudo.
- Latido lento del corazón (bradicardia).

Poco frecuentes:

- Neumonía, con síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar.
- Edema macular (inflamación en la zona de visión central de la retina en el fondo del ojo), con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión [escotoma] en el centro del campo visual, visión borrosa y problemas para ver colores o detalles.

Raros:

- 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.

Casos aislados:

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

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

Otros efectos secundarios

Muy frecuentes:

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MESA DE ENTRADAS

- Tos.

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, **dígaselo a su médico.**

Frecuentes:

- 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.
- 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.
- Visión borrosa (ver también información sobre edema macular en "¿Que necesita saber antes y mientras tomaGilenya®?").
- Hipertensión arterial. Gilenya® puede ocasionar un leve aumento de la tensión arterial.
- Bajo nivel de células blancas de la sangre (linfopenia, leucopenia).

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, **dígaselo a su médico.**

Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníqueselo al médico o al farmacéutico.

¿Como conservar Gilenya®?

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 cápsulas duras, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario.

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

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

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

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

BPL: 15/05/2014
Tracking Number: 2014-PSB/GLC-0681-s

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

ORIGINAL 7367

A.N.M.A.T. FOLIO 79 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

GILENYA®
FINGOLIMOD
0,5 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta **Industria Suiza**

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

Posología
Según prescripción médica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.260

Conteniendo
Envases conteniendo 14 cápsulas duras.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 28, 56 y 280 cápsulas duras, siendo este último para *"uso exclusivo hospitalario"*, sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

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

ORIGINAL 7367

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

GILENYA®
FINGOLIMOD
Cápsulas duras

Venta bajo receta | Industria Suiza

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunomodulador - Código ATC: L04A A27

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosina-cinasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en bajas concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el Sistema Nervioso Central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

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

Frecuencia y ritmo cardíacos

Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular desde el inicio del tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El descenso máximo en la frecuencia cardíaca se observa en las 6 horas siguientes después de la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente al valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico.

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

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias, ni de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardíaco.

La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por fingolimod puede revertirse con atropina, isoproteremol o salmeterol.

Potencial de prolongación del intervalo QT

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

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de la vía aérea medida a través de FEV_1 y flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75}). Sin embargo, dosis únicas ≥5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de la vía aérea dependiente de la dosis. El tratamiento con múltiples dosis de fingolimod, de 0,5; 1,25 ó 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación o de la desaturación de oxígeno con el ejercicio o aumento en la respuesta de la vía

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

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

aérea a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los β-agonistas inhalatorios.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fingolimod se absorbe de forma lenta ($t_{máx}$ de 12-16 horas) y considerable (≥85%; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%).

La ingestión de alimentos no altera la $C_{máx}$ de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Gilenya® se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Tras administraciones orales únicas de [^{14}C]-fingolimod, los principales componentes en sangre relacionados a fingolimod, a juzgar por su contribución al ABC del total de componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod-fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), ceramidaM29 (8,9%) y ceramida M30 (7,3%).

Eliminación

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

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

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes pediátricos
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gilenya® en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Gilenya® no está indicado para uso pediátrico.

Pacientes geriátricos
El modo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no será necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

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

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

Estudios clínicos

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Estudio CFTY720D2301 (FREEDOMS)

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

La edad mediana fue de 37 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 6,7 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=425), Gilenya® 1,25 mg (n=429) o el placebo (n=418) durante 24 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 717 días (Gilenya® 0,5 mg), 715 días (Gilenya® 1,25 mg) y 718,5 días (placebo).

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 115.
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Tabla 1 Resultados de la RMI y clínicos del estudio FREEDOMS

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Placebo
Criterios clínicos	N=425	N=429	N=418
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,18 (*p*<0,001*)	0,16 (*p*<0,001*)	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	54	60	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	70,4 (*p*<0,001*)	74,7 (*p*<0,001*)	45,6
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96) (*p*=0,024*)	0,68 (0,50; 0,93) (*p*=0,017*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	*0,63 (0,44; 0,90) (p=0,012*)*	*0,60 (0,41; 0,86) (p=0,006*)*	
Criterios basados en la RMI			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	*n*=370	*n*=337	*n*=339
Mediana (media) en 24 meses	0,0 (2,5) (*p*<0,001*)	0,0 (2,5) (*p*<0,001*)	5,0 (9,8)
Número de lesiones realzadas con Gd	*n*=369 (mes 24)	*n*=343 (mes 24)	*n*=332 (mes 24)
Mediana (media) al			
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,3)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,1)
Mes 24	0,0 (0,2) (*p*<0,001* a cada tiempo)	0,0 (0,2) (*p*<0,001* a cada tiempo)	0,0 (1,1)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T2	*n*=368	*n*= 343	*n*=339
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-1,7 (10,6) (*p*<0,001*)	-3,1 (1,6) (*p*<0,001*)	8,6 (33,8)
Cambio del volumen de lesiones hipointensas en T1	*n*=346	*n*=317	*n*=305
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	0,0 (8,8) (*p*=0,012*)	-0,2 (12,2) (*p*=0,015*)	1,6 (50,7)
Cambio porcentual del volumen cerebral	*n*=357	*n*=334	*n*=331
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-0,7 (-0,8) (*p*<0,001*)	-0,7 (-0,9) (*p*<0,001*)	-1,0 (-1,3)

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

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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

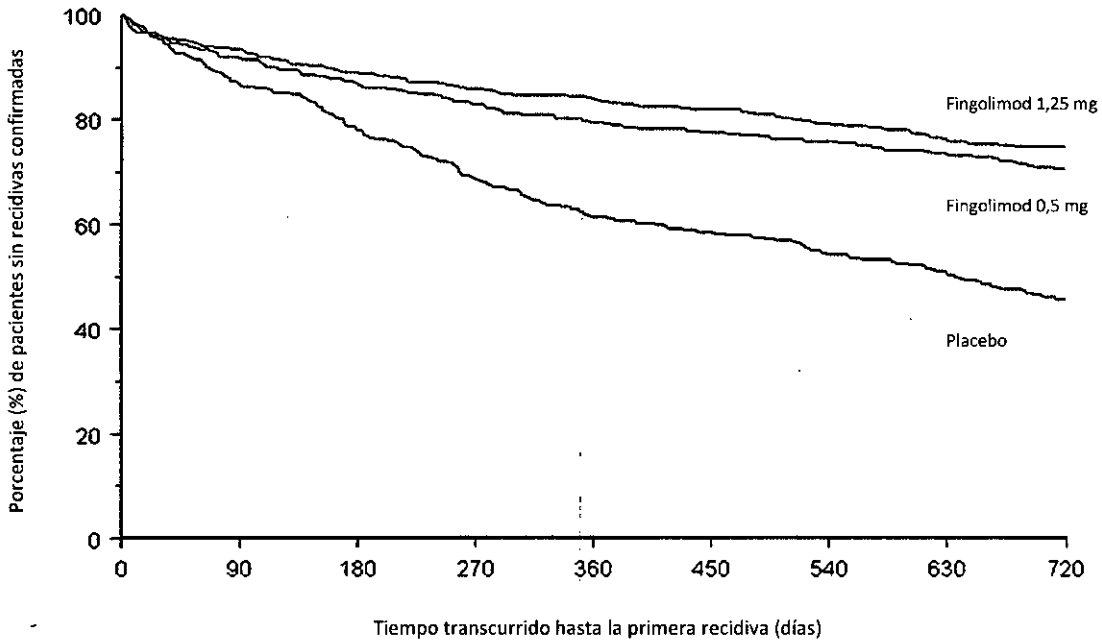
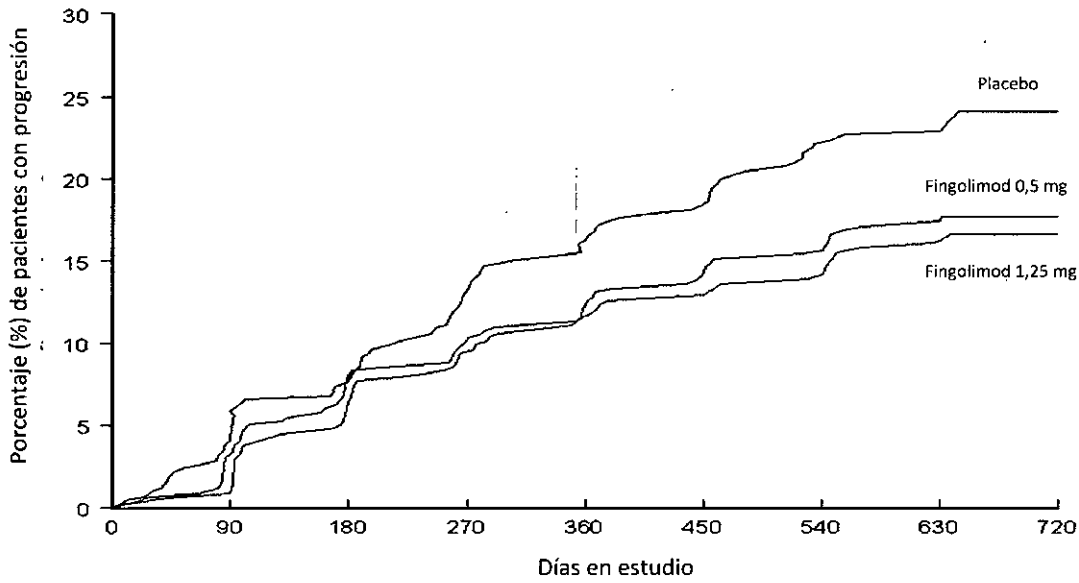


Figura 2 **Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio FREEDOMS (población IDT)**



Los pacientes que completaron el estudio FREEDOMS tenían la opción de entrar a un estudio de extensión dosis-ciego CFTY720D2301E1. Novecientos veinte pacientes del estudio core entraron en la extensión y fueron tratados con fingolimod (n=331 continuaron en 0,5 mg, 289 continuaron en 1,25 mg, 155 cambiaron de placebo a 0,5 mg, y 145 cambiaron de placebo a 1,25 mg). Ochocientos once de estos pacientes (88,2%) tenían al menos 18 meses de

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11[illegible]
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

seguimiento en la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición a fingolimod 0,5 mg, fue de 1782 días (estudio core + extensión).

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

Estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

Estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II) tuvo un diseño similar al del estudio D2301 (FREEDOMS): fue un ensayo de Fase III comparativo con placebo, aleatorizado doble ciego y dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante que no habían recibido interferón β ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni tampoco natalizumab al menos en los 6 meses precedentes. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por RMI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de evaluación principal fue la tasa anualizada de recidivas (TAR).

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

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

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 115[illegible]
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

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

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Placebo
Criterios clínicos	N=358	N=370	N=355
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0,21 (p<0,001*)	0,20 (p<0,001*)	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	48	50	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	71,5 (p<0,001*)	73,2 (p<0,001*)	52,7
Riesgo de progresión de la discapacidad †			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,83 (0,61; 1,12) (p=0,227*)	0,72 (0,53; 0,99) (p=0,041*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,72 (0,48; 1,07) (p=0,113*)	0,72 (0,48; 1,08) (p=0,101*)	
Criterios basados en la RMI			
Cambio porcentual del volumen cerebral	n=266	n=247	n=249
Mediana (media) % de cambios en 24 meses	-0,7 (-0,9) (p<0,001*)	-0,6 (-0,9) (p<0,001*)	-1,0 (-1,3)
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=264	n=245	n=251
Mediana (media) en 24 meses	0,0 (2,3) (p<0,001*)	0,0 (1,6) (p<0,001*)	4,0 (8,9)
Número de lesiones realzadas con Gd	n=269 (Mes 24)	n=251 (Mes 24)	n=256 (Mes 24)
Mediana (media) al			
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,3)
Mes 24	0,0 (0,4) (p<0,001* a cada tiempo valorado)	0,0 (0,2) (p<0,001* a cada tiempo valorado)	0,0 (1,2)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T2	n=262	n= 242	n=247
Mediana (media) % de cambios en 24 meses	-7,1 (13,7) (p<0,001*)	-10,1 (-7,7) (p<0,001*)	0,8 (25,1)
Cambio del volumen de lesiones hipointensas en T1	n=225	n=209	n=209
Mediana (media) % de cambios en 24 meses	-9,9 (12,6) (p=0,372)	-10,9 (-4,7) (p=0,205)	-8,5 (26,4)

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

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

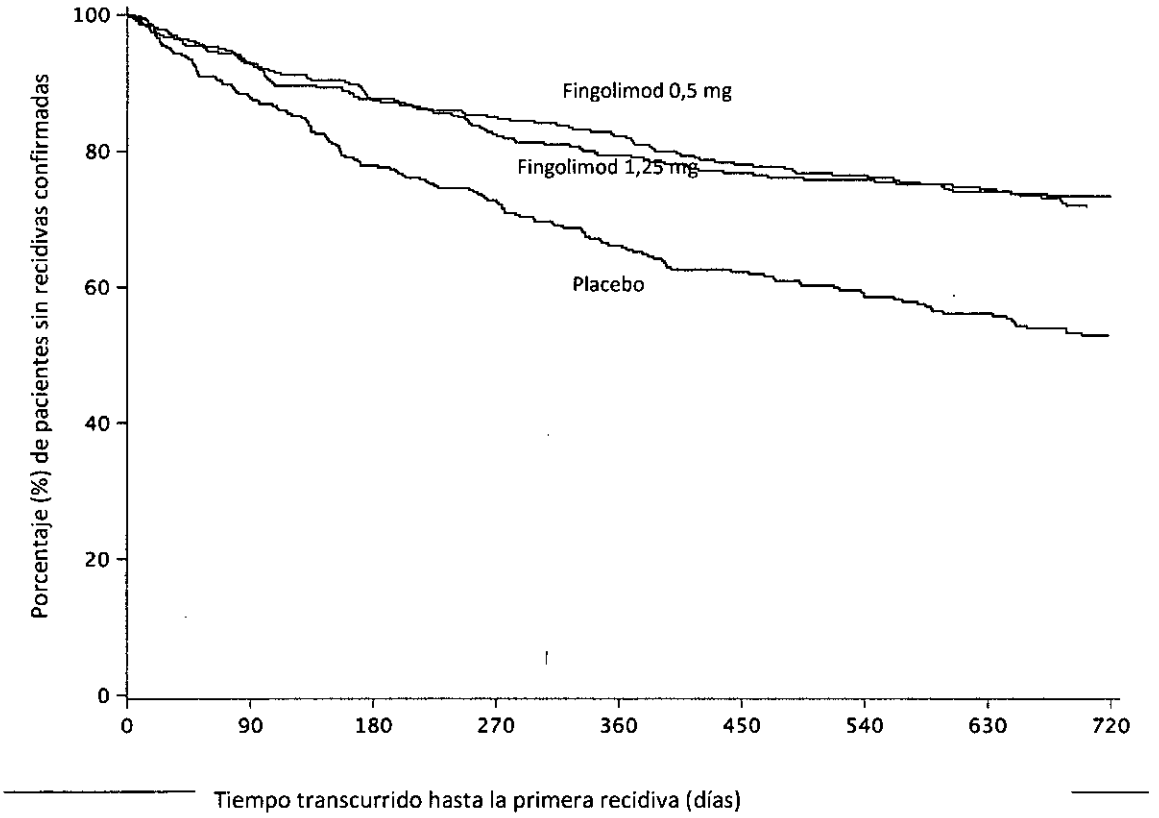
Determinación de los valores de p: Tasa Anualizada de Recividas (TAR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidivas, con ajuste por tratamiento, país, número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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

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



Estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

El estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo de Fase III, comparativo con tratamiento activo (interferón β-1a, 30 μg intramuscular 1 vez a la semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y un año de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la terapia previa con interferón-β o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas.

Se realizaron evaluaciones por RMI el día de la selección y al mes 12. El criterio de evaluación principal fue la tasa anualizada de recidivas.

La edad mediana fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (*n*=431), Gilenya® 1,25 mg (*n*=426) o interferón β-1a a dosis de 30 μg por vía muscular una vez por semana (*n*=435) durante 12 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 365 días (Gilenya® 0,5 mg), 354 días (Gilenya® 1,25 mg) y 361 días (interferón β-1a).

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron el interferón β-1a. No hubo ninguna diferencia significativa entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®). Los criterios de evaluación secundarios claves fueron el número de lesiones T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el

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

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, la que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron el interferón β-1a. No se apreció ninguna diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses entre los pacientes del grupo de Gilenya® y los que recibieron interferón β-1a al cabo de un año. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 3 y la Figura 4.

Tabla 3 Resultados de la RMI y clínicos del estudio TRANSFORMS

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Interferón β-1a 30 µg
Criterios clínicos	N=429	N=420	N=431
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,16 (p<0,001*)	0,20 (p<0,001*)	0,33
Reducción relativa (porcentual)	52	38	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 12 meses	82,5 (p<0,001*)	80,5 (p<0,001*)	70,1
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,71 (0,42; 1,21) (p=0,209)	0,85 (0,51; 1,42) (p=0,543)	
Criterios basados en la RMI			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n=380	n=356	n=365
Mediana (media) en 12 meses	0,0 (1,7) (p=0,004*)	1,0 (1,5) (p<0,001*)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realzadas con Gd	n=374	n=352	n=354
Mediana (media) al cabo de 12 meses	0,0 (0,2) (p<0,001*)	0,0 (0,1) (p<0,001*)	0,0 (0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral	n=368	n=345	n=359
Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	-0,2 (-0,3) (p<0,001*)	-0,2 (-0,3) (p<0,001*)	-0,4 (-0,5)

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

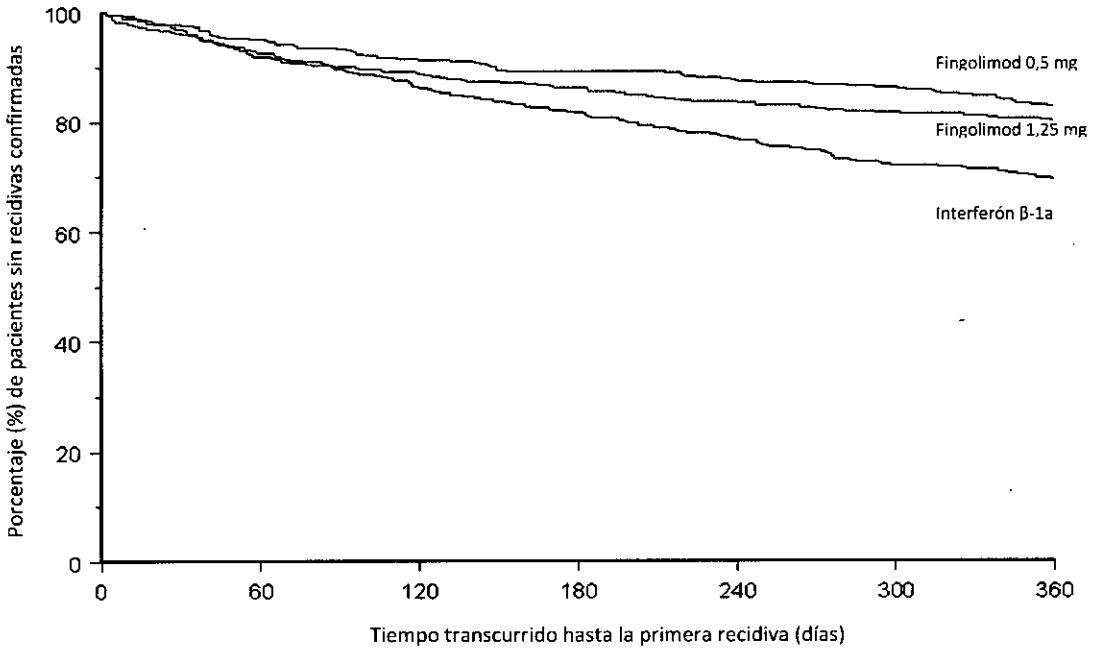
* Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 115
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS



Los pacientes que completaron el estudio TRANSFORMS (D2302) tenían la posibilidad de participar en la ampliación del mismo (D2302E1) con doble enmascaramiento. Así pues, 1030 pacientes del estudio core pasaron a la fase de ampliación y recibieron fingolimod (n=357 continuaron en el grupo de 0,5 mg; 330 siguieron en el grupo de 1,25 mg; 167 del grupo del interferón ß-1a pasaron a recibir 0,5 mg de fingolimod y 176 del grupo del interferón ß-1a pasaron a recibir 1,25 mg de fingolimod). En 882 de estos pacientes (85,9%), el seguimiento fue de por lo menos 12 meses durante la fase de extensión. La exposición a 0,5 mg de fingolimod tuvo una duración acumulativa máxima de 1594 días (fase core + extensión del estudio).Al mes 12 de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron interferón β-1a I.M. en el estudio core tenían reducciones de 30% en la TAR, después de cambiar a fingolimod 0,5 mg (relación TAR=0,70; p=0,06). La TAR para los pacientes que fueron tratados con fingolimod 0,5 mg en el estudio núcleo fue baja durante el estudio core y de extensión combinados (TAR de 0,18 hasta 24 meses).

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

Datos de seguridad preclínica

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

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

Fingolimod no fue mutagénico en una prueba de Ames, ni en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y *in vitro*. No se observaron efectos clastogénicos *in vitro* en células de pulmón en el hamster chino V79. Fingolimod indujo aberraciones cromosómicas cuantitativas (poliploidía) en concentraciones de 3,7 µg/mL o mayores en las células V79, pero no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas *in vivo* en ratones y ratas.
Fingolimod no afectó el número de espermatozoides o su motilidad, ni tampoco la fecundidad de las ratas machos y hembras a la mayor dosis estudiada (10 mg/Kg), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el ABC humano de la dosis diaria de 0,5 mg.
Fingolimod fue teratogénico en las ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/Kg o mayores. Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes fueron el tronco arterioso persistente y defectos del tabique ventricular. Con dosis de 1 mg/Kg o mayores se apreció un aumento de la pérdida postimplantacional en las ratas, y con la dosis de 3 mg/Kg hubo una disminución de fetos viables. Fingolimod no fue teratogénico en el conejo, especie en la que se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/Kg o mayores y una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/Kg.
En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fecundidad de los animales de la generación F1. En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, los órganos afectados por efectos tóxicos no diferían de los de las ratas adultas. Las estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa (KLH) indicaron una respuesta moderadamente reducida durante el período de tratamiento, pero reacciones inmunitarias perfectamente normales al final del período de recuperación de 8 semanas. Fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria en general

La dosis recomendada de Gilenya® es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Al inicio del tratamiento con Gilenya® se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del pulso y la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", "Bradiarritmia").

Por recomendaciones relacionadas con cambiar a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad aGilenya® (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras") (204).

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

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gilenya®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® se debería disponer de un examen oftalmológico (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", "Infecciones" Y "Edema Macular").

Posología en poblaciones especiales

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

Disfunción hepática
No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gilenya® ha de utilizarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes pediátricos
Gilenya® no está indicado para uso pediátrico (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes geriátricos
Gilenya® debe utilizarse con cautela en los pacientes mayores de 65 años de edad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

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

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

Pacientes diabéticos
Gilenya® debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes quienes en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III / IV.
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc ≥500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con sustancias anti-arrítmicas de Clase Ia o Clase III.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya® es la reducción dosis-dependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20 ó 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

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

Los efectos de Gilenya® sobre el sistema inmunitario (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES") pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir dentro de los seis meses o después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá estar disponible. (204).

La iniciación del tratamiento con Gilenya®deberá ser demorado en pacientes con infección severa activa hasta su resolución (204). Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Como fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento de Gilenya®, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho período (ver "Suspensión definitiva del tratamiento").

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo corticosteroides) deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la posología y duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración conjunta de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo. Basándose en estos datos, un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días) se pueden utilizar en combinación con Gilenya® (ver "REACCIONES ADVERSAS" e "Interacciones").

Hay que pedir a los pacientes que reciban Gilenya® que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento de Gilenya® y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

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

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver "REACCIONES ADVERSAS"), en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg, principalmente en los primeros 3 ó 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftálmico previo y al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares (ver "REACCIONES ADVERSAS"). No se ha estudiado

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

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

Gilenya® en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen oftálmico antes de instaurar la terapia con Gilenya®, así como de exámenes periódicos durante la misma.
No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gilenya® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Gilenya® es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1).
En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gilenya® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes con bradicardias eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio, y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.
El inicio del tratamiento con Gilenya® se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®). Los trastornos de la conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post-comercialización de Gilenya® se han descripto casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya®, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.
Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gilenya®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.
También se requiere observaciones adicionales hasta que el hallazgo se haya resuelto:

- si la frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es <45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gilenya® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular. Gilenya® no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o períodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes (ver "CONTRAINDICACIONES").

Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya® deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms (mujeres) o >450 ms (varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, o en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 horas con ECG continuo bajo supervisión médica (ver "Interacciones").

El uso de Gilenya® en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un análisis de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento con Gilenya®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

Gilenya® no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Gilenya® produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Gilenya® no debe administrase concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con Gilenya® es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina), u otras substancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gilenya® también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gilenya® puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Gilenya® no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Gilenya®, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento (ver "Interacciones").

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

Suspensión definitiva del tratamiento
Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya®, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 ó 2 meses tras la suspensión del tratamiento (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gilenya® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES

Vacunas
Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después de la suspensión del mismo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento"). Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos (ver "Interacciones").

Función hepática
Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, apoyando una relación con la droga.
Niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gilenya®). En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gilenya® si se confirma una lesión hepática significativa (ver "Función hepática" en "REACCIONES ADVERSAS"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con Gilenya®, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Casos raros de Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg, en ensayos clínicos y en la post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Gilenya® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras (204)
Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya®, la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá

Novartis Argentina S.A.
Farm. Silvia Fernández
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

estar disponible para garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) ha sido resueltos (204).

Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetil fumarato
Gilenya® puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetil fumarato.

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

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

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

Interacciones

Interacciones farmacodinámicas
Los antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo los corticosteroides), deben administrarse conjuntamente con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de una terapia corticoesteroidea breve (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la frecuencia total de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de Fase III, en comparación con placebo (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").
Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab o mitoxantrona, por Gilenya® (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores").
Cuando fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional en la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Debido a la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Gilenya® no debe iniciarse en pacientes que reciben betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina) debido a los efectos potenciales aditivos en la frecuencia cardíaca. Si se considera el tratamiento con Gilenya®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la

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

A.N.M.A.T. FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS

posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").
Durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse (ver "REACCIONES ADVERSAS", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

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

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

Capacidad de fingolimod y de fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la comedicación:
Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYPy de la ABCB1 con respecto al control con vehículo. De modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP o de la ABCB1 (P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos *in vitro* no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de fosfato de fingolimod.
Capacidad de fingolimod y de fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de la comedicación: En base a los datos *in vitro*, no es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de comedicamentos o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3), o el polipéptido taurocolato de sodio de co-transporte (NTCP). Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de comedicamentos y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), o la P-glicoproteína (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

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

Ciclosporina
La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imritzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

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

Ketoconazol
La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato del fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor) debido a la inhibición de CYP4F2.

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

Carbamazepina
La co-administración de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario, y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el ABC de fingolimod y fingolimod fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

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

Pruebas de laboratorio
Fingolimod reduce la cifra de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Gilenya®.
Las pruebas de laboratorio que exigen el uso de células mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

Debe evitarse el uso de Gilenya® en la gestante o gestante potencial, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto (ver "*Mujeres en edad de procrear*").

Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. En la actualidad, no se sabe si se producirán malformaciones cardiovasculares en el ser humano. Se tienen muy pocos datos sobre el uso de fingolimod durante la gestación. En los ensayos clínicos, se registraron 20 embarazos en pacientes que estaban tomando fingolimod en el momento en que se les diagnosticó el embarazo, pero los datos son demasiado escasos como para sacar conclusiones sobre la inocuidad de Gilenya® durante la gestación.

Parto

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

Lactancia

Fingolimod se excreta por la leche de los animales tratados durante la lactancia. Dada la posibilidad de que fingolimod produzca reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben Gilenya® no deben amamantar a sus bebés.

Mujeres en edad de procrear

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se debe comunicar a las mujeres en edad de procrear los riesgos graves para el feto y la necesidad de adoptar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Gilenya®. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses en eliminarse del organismo (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES"), de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar medidas anticonceptivas durante este período.

Fecundidad

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

Toxicidad en el aparato reproductor masculino

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La población para el análisis de seguridad de Gilenya® proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo, y un ensayo clínico de fase III comparativo con activo, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Gilenya® (en dosis de 0,5 ó 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios las reacciones adversas más graves con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más

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

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

frecuentes (incidencia ≥10%) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. Entre los acontecimientos adversos descriptos con una incidencia superior al 1% que exigieron la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de ALAT (2,2%).
Las reacciones adversas de fingolimod del estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β-1a, de 1 año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo, si se toma en consideración la diferente duración de los ensayos.

Resumen tabulado de racciones adversas

La Tabla 4 presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.
Las reacciones adversas se citan con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: *muy frecuente* (≥ 1/10); *frecuente* (≥ 1/100 a < 1/10); *poco frecuente* (≥ 1/1000 a < 1/100).

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

ORIGINAL

7367

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4 Resumen tabulado de reacciones adversas

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones			
Gripe	65 (8,4)	89 (11,4)	*Muy frecuente*
Bronquitis	35 (4,5)	64 (8,2)	*Muy Frecuente*
Sinusitis	64 (8,3)	85 (10,9)	*Frecuente*
Herpes zoster	7 (0,9)	16 (2,0)	*Frecuente*
Tiña versicolor	3 (0,4)	14 (1,8)	*Frecuente*
Neumonía	1 (0,1)	7 (0,9)	*Poco frecuente*
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	*Frecuente*
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	175 (22,6)	192 (24,5)	*Muy frecuente*
Mareos	65 (8,4)	69 (8,8)	*Frecuente*
Migraña	28 (3,6)	45 (5,7)	*Frecuente*
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	0 (0,0)	0 (0,0)	*Raro**
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	74 (9,6)	99 (12,6)	*Muy frecuente*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración			
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	*Frecuente*
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	69 (8,9)	78 (10,0)	*Muy frecuente*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eccema	15(1,9)	21 (2,7)	*Frecuente*
Prurito	17 (2,2)	21 (2,7)	*Frecuente*
Pruebas complementarias			
Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT)	32 (4,1)	119 (15,2)	*Muy Frecuente*
Aumento de triglicéridos en sangre	7 (0,9)	16 (2,0)	*Frecuente*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	87 (11,3)	96 (12,3)	*Muy frecuente*
Disnea	54 (7,0)	71 (9,1)	*Frecuente*

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

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Trastornos oculares			
Visión borrosa	19 (2,5)	33 (4,2)	*Frecuente*
Edema macular	3 (0,4)	4 (0,5)	*Poco frecuente*
Trastornos vasculares			
Hipertensión	28 (3,6)	63 (8,0)	*Frecuente*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Leucopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	*Frecuente*
Linfopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	*Frecuente*

* No se informó en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II, ni TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición estimada de aproximadamente 10000 pacientes con fingolimod en todos los ensayos clínicos.

Infecciones

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, bronquitis, herpes zoster y neumonías resultaron más frecuentes en los pacientes que recibieron Gilenya®. Infecciones graves ocurrieron a una tasa del 1,6% en el grupo de fingolimod 0,5 mg versus 1,4% en el grupo placebo.

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

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

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante las primeras 3 ó 4 semanas de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftálmico ordinario. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 20% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Gilenya® en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 ó 5 mg de fingolimod (Gilenya®) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jiménez
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 ó 5 horas después de dicha ingestión, con una disminución de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gilenya® 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón β-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya® 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el período de observación de seis horas siguientes a la primera dosis de Gilenya®. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización solían ser transitorios, asintomáticos y se resolvían en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos un paciente del grupo de 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).

Desde la comercialización de Gilenya®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. La comedicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gilenya® es dudosa.

Presión arterial

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

Función hepática

Un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®.En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores (≥3x LSN) e igual o superior al quíntuple de dicho límite (≥5x LSN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Gilenya® aproximadamente. En un número reducido de

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio In...
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT ≥5x LSN y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Voluntarios sanos toleraron bien dosis únicas hasta 80 veces mayores que la recomendada (0,5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar torácicos que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 70 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 cápsulas duras, siendo este último para *"uso exclusivo hospitalario"*.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

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

CDS: 15/05/2014-
Tracking Number: 2014-PSB/GLC-0681-s

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