

## DISPOSICIÓN N° 9617



BUENOS AIRES, 25 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000041-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

## DISPOSICIÓN N° 9617



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA

## DISPOSICIÓN N° 9617



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DROPTON y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 28/07/2016 15:36:09, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 18/07/2016 11:18:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 18/07/2016 11:18:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 18/07/2016 11:18:16 .

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

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

## DISPOSICIÓN N° 9617



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 05/05/2016 14:42:18 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000041-16-4



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DROPTON®**  
**Fingolimod (como clorhidrato) 0,5 MG**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

### **FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

Fingolimod (como clorhidrato)	0,5 mg
Excipientes: Pearlitol SD200 (Manitol granular CD), Estearato de Magnesio	c.s.p.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **1. ¿QUÉ ES FINGOLIMOD Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Fingolimod es un medicamento utilizado para tratar las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM) en los adultos. Fingolimod puede disminuir el número de exacerbaciones de EM (recaídas). Fingolimod no cura la EM, pero puede ayudar a retrasar los problemas físicos que causa la EM. No se sabe si Fingolimod es segura y eficaz en niños menores de 18 años de edad.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

## **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES Y MIENTRAS TOMA FINGOLIMOD?**

Fingolimod puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

### **1. Ritmo cardíaco lento**

Ritmo cardíaco lento (bradicardia o bradiarritmias) cuando comienza a tomar Fingolimod.

Fingolimod puede hacer que su ritmo cardíaco sea más lento, sobre todo después de tomar la primera dosis. Antes de tomar la primera dosis de Fingolimod usted deberá realizarse un examen para detectar la actividad eléctrica del corazón (ECG).

Debe ser supervisado por un profesional de la salud durante al menos 6 horas después de tomar la primera dosis de Fingolimod.

Después de tomar la primera dosis de Fingolimod:

- Su pulso y la presión arterial se deben revisar cada hora.
- Debe ser observado por un profesional de la salud para ver si tiene algún efecto secundario grave. Si su ritmo cardíaco se entelrece en exceso, puede tener síntomas como:
  - Mareos.
  - Cansancio.
  - Sensación de que el corazón está latiendo lentamente o latidos intermitentes.
- Por lo general, durante las primeras 6 horas después de la primera dosis de Fingolimod usted puede tener síntomas de frecuencia cardíaca lenta. Los síntomas pueden ocurrir hasta 24 horas después de tomar la primera dosis Fingolimod.
- Después de 6 horas de tomar la primera dosis de Fingolimod se le realizará otro ECG. Continuará en observación si su ECG muestra algún problema del corazón, si su ritmo cardíaco es todavía demasiado bajo o continúa disminuyendo.
- Si tiene cualquier efecto secundario grave después de la primera dosis de Fingolimod, especialmente aquellos que requieren tratamiento con otros medicamentos, se quedará en el centro médico para ser observado durante la noche. Durante al menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de Fingolimod usted estará alerta para detectar efectos secundarios graves.
- Si usted tiene problemas del corazón, o si está tomando medicamentos que pueden afectar su corazón, quedará en observación durante la noche después de tomar la primera dosis de Fingolimod.

Su ritmo cardíaco lento volverá a la normalidad dentro de 1 mes después de empezar a tomar Fingolimod. Llame a su médico o acuda al hospital más cercano si tiene algún síntoma de una frecuencia cardíaca lenta.

Si se olvida de 1 o más dosis de Fingolimod puede que tenga que ser observado por un profesional de la salud cuando se toma la siguiente dosis. Llame a su médico si se salta una dosis de Fingolimod.

## 2. Infecciones.

Fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones graves y disminuir la efectividad de vacunas que funcionan en el cuerpo para prevenir ciertas enfermedades, especialmente la vacuna contra la varicela. Fingolimod reduce el número de glóbulos blancos (linfocitos) en sangre. Esto suele volver a la normalidad dentro de los 2 meses de finalizar el tratamiento. Su médico puede hacer un análisis de sangre antes de empezar a tomar Fingolimod. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas de una infección:

- Fiebre
- Cansancio
- Dolor de cuerpo
- Resfriado
- Náusea
- Vómitos
- Dolor de cabeza acompañado de fiebre, rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y / o confusión (estos pueden ser síntomas de la meningitis)

## 3. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

La LMP es una rara infección cerebral que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Si PML sucede, por lo general ocurre en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Es importante que llame a su médico de inmediato si usted tiene algún problema médico nuevo o que empeora que han durado varios días, incluyendo problemas con:

- Los pensamientos.
- La vista.
- La fuerza.
- El equilibrio.
- Tiene debilidad en 1 lado de su cuerpo.
- El uso de sus brazos y piernas.

## 4. Edema macular.

El edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas de visión como un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Es posible que no note ningún síntoma de edema macular. Si el edema macular se presenta, por lo general comienza en los primeros 3 a 4 meses después de empezar a tomar Fingolimod. Su médico debe evaluar su visión antes de empezar a tomar Fingolimod y de 3 a 4 meses después de empezar



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

a tomar Fingolimod, o en cualquier momento si usted nota cambios en la visión durante el tratamiento con Fingolimod. El riesgo de edema macular puede ser mayor si usted tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Llame a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas:

- Visión borrosa o con sombras en el centro de su visión
- Un punto ciego en el centro de su visión.
- Sensibilidad a la luz.
- Color inusual (teñido) de la visión.

*Usted no debe tomar Fingolimod si:*

- Ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, o ciertos tipos de falla cardíaca en los últimos 6 meses.
- Tiene un ritmo cardíaco irregular o anormal (arritmia), incluyendo pacientes en hallazgos de prolongación del intervalo QTc en el ECG antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod.
- Si está en tratamiento con sustancias que cambian el ritmo cardíaco.
- Es alérgico (hipersensible) a Fingolimod o a alguno de sus componentes. Las reacciones alérgicas que pudieran ocurrir incluyen síntomas como erupción, hinchazón de labios, lengua o cara, es más probable que estas reacciones ocurran el día de inicio del tratamiento, pero pueden ocurrir después. Si usted piensa que puede ser alérgico consulte con su médico.

*Además, informe a su médico antes de tomar Fingolimod:*

- Si los latidos de su corazón son irregulares.
- Tiene antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Si tiene problemas cardíacos, incluyendo ataque cardíaco o angina de pecho.
- Tiene antecedentes de desmayos repetidos (síncope).
- Tiene fiebre, infección, o enfermedad o toma medicamentos que suprimen el sistema inmunológico. Informe a su médico si ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela. Su médico puede decidir hacer un análisis de sangre para el virus de la varicela. Es posible que necesite el ciclo completo de la vacuna para la varicela y luego deba esperar 1 mes antes de comenzar a tomar Fingolimod.
- Problemas visuales, especialmente inflamación del ojo (uveítis).
- Diabetes.
- Problemas respiratorios, incluso durante el sueño.
- Problemas hepáticos.





Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

- Hipertensión arterial
- Carcinoma de células basales (un tipo de cáncer de piel).
- Si está embarazada o piensa estarlo. Fingolimod puede causar daño en el feto. Informe a su médico si está embarazada o planea estarlo.
  - Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras toma Fingolimod o si queda embarazada dentro de 2 meses después de dejar de tomar Fingolimod
  - Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Fingolimod y durante al menos 2 meses después de dejar de tomar Fingolimod.
- Si está en período de lactancia o está por amamantar. No se sabe si Fingolimod pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará Fingolimod o amamantará. Usted no debe hacer ambas cosas.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma o ha tomado recientemente, incluyendo medicamentos con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

Especialmente informe a su médico si está tomando medicamentos que afectan el sistema inmunológico, incluyendo corticosteroides, o si los ha tomado anteriormente.

Conozca todos los medicamentos que toma.

El uso de Fingolimod y otros medicamentos al mismo tiempo puede afectar el funcionamiento de cada uno de ellos causando graves efectos secundarios. Informe a su médico si se está aplicando vacunas. Informe a su médico si ha sido vacunado en el plazo de 1 mes antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. No debería recibir vacunas llamadas "vacunas atenuadas de microorganismos vivos", mientras se toma Fingolimod y durante al menos 2 meses después de dejar de tomar Fingolimod. Si se aplica estas vacunas, es posible contraer la infección que la vacuna debería haber evitado. Las vacunas pueden no funcionar tan bien cuando se administran durante el tratamiento con Fingolimod.

### **3. ¿CÓMO DEBE TOMAR FINGOLIMOD?**

- Tome siempre Fingolimod exactamente como su médico le ha dicho.
- Debe ser supervisado por un profesional de la salud durante al menos 6 horas después de la primera dosis de Fingolimod.
- Tome Fingolimod cada día a la misma hora.
- Puede tomar Fingolimod con o sin alimentos.
- No deje de tomar Fingolimod sin hablar primero con su médico.
- Llame a su médico de inmediato si se olvida de tomar una dosis de Fingolimod. Es posible que deba ser observado por un profesional de la



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

salud durante al menos 6 horas cuando se toma la siguiente dosis. Si tiene que ser observado por un profesional de la salud cuando se toma la siguiente dosis de Fingolimod tendrá que:

- Realizarse un ECG antes de tomar su dosis, medir su pulso y presión arterial cada hora después de tomar la dosis, o realizarse un ECG 6 horas después de tomar la dosis.
- Si usted tiene problemas del corazón, o si está tomando ciertos tipos de medicamentos que pueden afectar su corazón, se lo observará por un profesional de la salud en un centro médico durante una noche después de tomar su dosis de Fingolimod.
- Si usted tiene efectos secundarios graves después de tomar una dosis de Fingolimod, especialmente aquellos pacientes que requieren tratamiento con otros medicamentos, se quedará en el centro médico para ser observado durante la noche. Si se observaron efectos secundarios graves durante la noche, también se controlará durante al menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de Fingolimod.
- Si toma Fingolimod en exceso, llame a su médico o acuda al hospital más cercano.

***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, (011) 4658 7777***

#### **4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?**

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

Los efectos secundarios graves incluyen:

- Inflamación y estrechamiento de los vasos sanguíneos en el cerebro. Una condición llamada PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible) ha ocurrido raramente en pacientes que toman Fingolimod. Los síntomas del síndrome de encefalopatía posterior reversible generalmente mejoran cuando se deja de tomar Fingolimod. Sin embargo, si no se trata puede conducir a un derrame cerebral. Llame a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas:
  - Dolor de cabeza repentina.
  - Confusión.
  - Convulsiones.
  - Pérdida de la visión.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

- Debilidad.
- Problemas respiratorios. Algunas personas que toman Fingolimod tienen dificultad para respirar. Llame a su médico de inmediato si usted tiene dificultad para respirar.
- Problemas en el hígado. Fingolimod puede causar problemas hepáticos. Su médico debe realizarle análisis de sangre para comprobar el estado de su hígado antes de empezar a tomar Fingolimod. Llame a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
  - Náuseas.
  - Vómitos.
  - Dolor de estómago.
  - Pérdida del apetito.
  - Cansancio.
  - Su piel o la parte blanca de los ojos de color amarillo (ictericia).
  - Orina oscura.
- Un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células basales (BCC). Informe a su médico si nota nódulos en la piel (por ejemplo, nódulos nacarados brillantes), parches o llagas abiertas que no cicatrizan en cuestión de semanas (estos pueden ser signos de BCC).

Los efectos adversos más comunes de Fingolimod incluyen:

- Dolor de cabeza.
- Alteración de las pruebas hepáticas.
- Diarrea.
- Tos.
- Gripe.
- Sinusitis.
- Dolor de espalda.
- Dolor abdominal.
- Dolor en brazos y piernas.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Fingolimod. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

## **5. PRESENTACIÓN**

Estuche con 2 blísters de 14 comprimidos cada uno.



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

## 6. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C en su envase original.

*“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”*

**“Mantener fuera del alcance de los niños”  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD  
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”**

“Fecha de revisión última.....”



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



GONZALEZ Maria Soledad  
CUIL 27244066556



Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Directora Asuntos Cientificos & Tecnicos



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DROPTON®**  
**Fingolimod (como clorhidrato) 0,5 mg**  
**Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

Fingolimod (como clorhidrato)	0,5 mg
Pearlitol SD200 (Manitol granular CD)	98,44 mg
Estearato de Magnesio	1,0 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Agente inmunosupresor selectivo  
Código ATC: L04AA27

**INDICACIONES**

Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (MS) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física.

**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

Mecanismo de acción

Fingolimod es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod fosfato. Fingolimod-fosfato es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, y se une con alta afinidad a los receptores de



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

esfingosina 1-fosfato 1, 3, 4, y 5. Fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para salir de los ganglios linfáticos, lo que reduce el número de linfocitos en sangre periférica. El mecanismo por el cual Fingolimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple es desconocida, pero puede implicar la reducción de la migración de linfocitos en el sistema nervioso central.

### Farmacodinamia

#### *Ritmo cardíaco*

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y la conducción AV.

La frecuencia cardíaca aumenta progresivamente después del primer día, volviendo a los valores basales al mes del inicio del tratamiento crónico. No se ven afectadas las respuestas autónomas del corazón, incluyendo la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio por el tratamiento con Fingolimod.

El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución en el gasto cardíaco.

#### *Capacidad de prolongar el intervalo QT*

En un estudio del intervalo QT con dosis de 1,25 o 2,5 mg de Fingolimod en estado estacionario, cuando un efecto cronotrópico negativo de Fingolimod todavía estaba presente, el tratamiento con Fingolimod dio como resultado una prolongación del QTc de 14,0 mseg, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% (CI). No hay señal consistente de aumento de la incidencia de los valores extremos del intervalo QTc, absoluta o cambio del valor inicial, asociado al tratamiento con Fingolimod. En los estudios de EM, no había ninguna prolongación relevante del intervalo QT, pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los estudios clínicos.

#### *Sistema inmune*

- *Efectos sobre el números de células inmunes en sangre*

En un estudio en el que 12 sujetos recibieron Fingolimod 0,5 mg al día, el recuento de linfocitos disminuyó a aproximadamente el 60% del valor basal en 4 a 6 horas después de la primera dosis. Si persiste la dosificación diaria, el recuento de linfocitos continua disminuyendo durante un período de 2 semanas, alcanzando un recuento nadir de aproximadamente 500 células/  $\mu$ L decir, aproximadamente el 30% del valor basal. En un estudio en pacientes con esclerosis múltiple, controlado con placebo, 18% de los pacientes con Fingolimod 0,5 mg alcanzaron un nadir de <200 células /  $\mu$ L en al menos 1 ocasión. Ninguno de los pacientes tratados con placebo alcanzó un nadir de <200 células /  $\mu$ L. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración diaria crónica de Fingolimod 0,5 mg al día.



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

La dosificación crónica de Fingolimod lleva a una disminución leve en el recuento de neutrófilos de aproximadamente el 80% del valor basal. Los monocitos se ven afectados por Fingolimod.

El aumento del recuento de linfocitos periféricos es evidente a los días de la interrupción del tratamiento con Fingolimod y el recuento normal se alcanza de 1 a 2 meses.

- *Efecto sobre la respuesta de anticuerpos*

En estudios realizados se observó que Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación.

#### *Función pulmonar*

Una única dosis de Fingolimod  $\geq 5$  mg (10 veces la dosis recomendada) está asociada con un aumento dependiente de la dosis en la resistencia de las vías respiratorias. En un estudio clínico realizado, Fingolimod no se asoció con la oxigenación alterada o la insaturación de oxígeno con el ejercicio o un aumento en la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con Fingolimod al inhalar beta-agonistas tuvieron una respuesta normal de broncodilatación.

En un estudio controlado con placebo de 14 días, los pacientes con asma moderada no sufrieron efectos de Fingolimod 0,5 mg (dosis recomendada en la EM). En los pacientes que recibieron Fingolimod 1,25 mg (una dosis mayor que la recomendada para su uso en EM) en el día 10 de tratamiento se observó una reducción del 10% en la media del FEV1 a las 6 horas después de la dosificación. Fingolimod 1,25 mg se asoció con un aumento de 5 veces la acción de rescate de beta-agonistas.

#### Farmacocinética

##### *Absorción*

El  $T_{m\acute{a}x}$  de Fingolimod es de 12-16 horas. La aparente biodisponibilidad oral absoluta es del 93%.

La ingesta de alimentos no altera la  $C_{m\acute{a}x}$  o la exposición (AUC) de Fingolimod o Fingolimod-fosfato. Por lo tanto Fingolimod puede tomarse independientemente de las comidas.

La concentración sanguínea estacionaria se alcanza en un plazo de 1 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces mayor que las alcanzadas con la dosis inicial.

##### *Distribución*

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos (86%). Fingolimod-fosfato tiene una absorción menor de <17% en las células sanguíneas. Fingolimod y Fingolimod-fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99,7%). La unión a proteínas de Fingolimod y Fingolimod-fosfato de no se ve alterada por la insuficiencia renal o hepática.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos corporales con un volumen de distribución de aproximadamente  $1200 \pm 260$  L.

#### *Metabolismo*

La biotransformación de Fingolimod en los seres humanos se produce por 3 vías principales: por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato, por catálisis oxidativa principalmente a través del citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente otras enzimas, con la posterior degradación a metabolitos inactivos similares a los de los ácidos grasos y por la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. Los inhibidores o inductores de CYP4F2 y otras isoenzimas CYP4F podrían alterar la exposición de Fingolimod o Fingolimod-fosfato. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que CYP3A4 puede contribuir al metabolismo de Fingolimod en el caso de una fuerte inducción de CYP3A4.

Después de la administración oral de Fingolimod-[<sup>14</sup>C], las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el AUC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23,3%), Fingolimod fosfato (10,3%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8,3%), metabolito ceramida M29 (8,9%) y el metabolito ceramida M30 (7,3%).

#### *Eliminación*

La eliminación sanguínea de Fingolimod es  $6,3 \pm 2,3$  l/h, y el promedio de la vida media ( $t_{1/2}$ ) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una vida media similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina pero son los principales componentes de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% de la dosis.

#### *Empleo en ancianos*

El mecanismo de eliminación y los resultados farmacocinéticos de la población sugieren que no sería necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de más de 65 años es limitada.

#### *Género*

La farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difiere en hombres y mujeres.





Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave, la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de Fingolimod aumentaron hasta un 32% y 43%, respectivamente, y la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de Fingolimod-fosfato aumentaron hasta un 25% y 14%, respectivamente, sin cambios aparentes en la vida media de eliminación. Sobre la base de estos resultados, se infiere que la dosis de 0,5 mg de Fingolimod es apropiado para su uso en pacientes con insuficiencia renal.

No se ha realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la  $C_{m\acute{a}x}$  de Fingolimod, pero la  $AUC_{0-\infty}$  de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44% y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la  $C_{m\acute{a}x}$  de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la  $AUC_{0-96 \text{ horas}}$  se redujo en un 29%. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en paciente con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) deben ser estrechamente vigilados, ya que es mayor el riesgo de sufrir reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B).

#### *Interacciones con la drogas*

**Ketoconazol:** La coadministración en estado estacionario de Ketoconazol 200 mg (un potente inhibidor de CYP3A y CYP4F) dos veces al día con una dosis única de 5 mg de Fingolimod provocaron un aumento del 70% en el AUC de Fingolimod y Fingolimod-fosfato. Los pacientes que utilizan Fingolimod y Ketoconazol sistémico concomitante deben ser estrechamente vigilados, ya que es mayor el riesgo de sufrir reacciones adversas.

**Carbamazepina:** La coadministración en estado estacionario de Carbamazepina 600 mg (un potente inductor de la enzima CYP450) dos veces al día con una dosis única de 2 mg de Fingolimod redujeron las concentraciones en sangre (AUC) de Fingolimod y Fingolimod-fosfato en aproximadamente un 40%. El impacto clínico de esta disminución se desconoce. Otros inductores fuertes de enzimas CYP450, por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Fenobarbital y hierba de San Juan, también pueden reducir el AUC de Fingolimod y Fingolimod-fosfato. El impacto clínico de esta disminución se desconoce.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

*Anticonceptivos orales:* La coadministración de 0,5 mg de Fingolimod al día con anticonceptivos orales (Etinilestradiol y Levonorgestrel) no provocó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición de los anticonceptivos orales. La exposición de Fingolimod y Fingolimod-fosfato fue consistente con los estudios anteriores. Se han realizado estudios de interacciones con los anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos; Sin embargo, no se espera un efecto en la exposición de Fingolimod.

*Ciclosporina:* La farmacocinética de una dosis única de Fingolimod no fue alterada durante la administración concomitante con Ciclosporina en estado estacionario, tampoco la farmacocinética de Ciclosporina se vio alterada por Fingolimod. Estos datos indican que es poco probable que Fingolimod disminuya o aumente la eliminación de los fármacos compensados principalmente por el CYP3A4. Una potente inhibición de los transportadores de MDR1 (P-gp), MRP2 y OATP1B1 no influye en la disponibilidad de Fingolimod.

*Isoproterenol, Atropina, Atenolol y Diltiazem:* La exposición de Fingolimod y Fingolimod-fosfato no fue alterada por la coadministración de Isoproterenol o Atropina. Del mismo modo, la farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod-fosfato y la farmacocinética en estado estacionario de Atenolol y Diltiazem se mantuvieron sin cambios durante la coadministración de estos 2 últimos fármacos individualmente con Fingolimod.

*Análisis farmacocinético de la población:* Una evaluación farmacocinética poblacional realizada en pacientes con EM no proporcionó evidencia de un efecto significativo de Fluoxetina y Paroxetina (fuertes inhibidores de CYP2D6) en Fingolimod o Fingolimod-fosfato. Además, las siguientes sustancias comúnmente recetadas no tuvieron un efecto clínicamente relevante (<20%) en Fingolimod o Fingolimod-fosfato: Baclofeno, Gabapentina, Oxibutinina, Amantadina, Modafinilo, Amitriptilina, Pregabalina, y Corticosteroides.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### *Dosis recomendada*

La dosis recomendada de Fingolimod es de 0,5 mg por vía oral una vez al día. Dosis superiores a 0,5 mg de Fingolimod se asocian con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio adicional. Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos. Los pacientes que inician el tratamiento con Fingolimod y los que re-inician el tratamiento después de la interrupción por más de 14 días requieren monitoreo con la primera dosis.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

#### *Monitoreo de la primera dosis*

El inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución de la frecuencia cardíaca. Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de una hora y la frecuencia más baja se produce generalmente el primer día dentro de aproximadamente 6 horas, aunque en algunos pacientes se puede observar la frecuencia más baja hasta 24 horas después de la primera dosis. La primera dosis de Fingolimod debe administrarse en un entorno en el que estén disponibles los recursos para tratar la bradicardia sintomática. Con el fin de evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de Fingolimod, se debe observar al paciente durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con medición del pulso a cada hora y de la presión arterial. En todos los pacientes se debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes de la dosificación, y al final del período de observación.

Se deben realizar observaciones adicionales hasta que el hallazgo se haya resuelto en las siguientes situaciones:

- Si luego de 6 horas de la toma de la dosis la frecuencia cardíaca es <45 lpm
- Si luego de 6 horas de la toma de la dosis la frecuencia cardíaca está en el valor más bajo (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico en el corazón no puede haber ocurrido)
- Si luego de 6 horas de la toma de la dosis, el ECG muestra un bloqueo auriculoventricular (AV)

En caso de que después de la dosis se produzca bradicardia sintomática, se debe comenzar el monitoreo con el ECG continuo, y continuar la observación hasta que los síntomas hayan desaparecido.

En caso de que un paciente requiera la intervención farmacológica para tratar la bradicardia sintomática, debe ser instituido el monitoreo del ECG continuo durante la noche en un centro médico, y debe repetirse la primera estrategia de monitoreo de la dosis después de la segunda dosis de Fingolimod.

Los pacientes con ciertas condiciones pre existentes (por ejemplo, enfermedad isquémica del corazón, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de un paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, historia de síncope recurrente, severa apnea del sueño no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinusal) puede tolerar mal la bradicardia inducida por Fingolimod, o experimentar alteraciones graves del ritmo después de la primera dosis de Fingolimod. Antes del tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardíaca por un médico debidamente capacitado para llevar a cabo dicha evaluación, y, si se trata con Fingolimod, después de la primera dosis se debe realizar el monitoreo con ECG continuo en un centro médico durante la noche. Fingolimod está



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

contraindicado en pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requieren hospitalización o insuficiencia cardíaca clase III / IV.

Desde el inicio del tratamiento con Fingolimod se observa una disminución en la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con una prolongación del intervalo QTc (en hombres > 450 mseg, en mujeres >470 ms) antes o durante las 6 horas de observación, o en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT ( por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de QT largo congénito), o en tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, Citalopram, Clorpromazina, Haloperidol, Metadona, Eritromicina) deben ser monitoreados con ECG continuo en un centro médico durante la noche.

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como Diltiazem o Verapamilo, o Digoxina). Debido a que el inicio del tratamiento Fingolimod también está asociado con la disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos fármacos durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede estar asociado con bradicardia grave o bloqueo cardíaco. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod su médico debe evaluar la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular. Los pacientes que no puedan sustituir la medicación después de la primera dosis deben recibir monitoreo continuo del electrocardiograma por la noche

Los datos clínicos indican que después de la primera dosis los efectos de Fingolimod sobre la frecuencia cardíaca son máximos, aunque pueden persistir efectos más leves sobre la frecuencia cardíaca durante las cuales el ritmo cardíaco vuelve a su estado basal durante un promedio de 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia. Los médicos deben seguir monitoreando a pacientes con síntomas cardíacos.

#### *Inicio de la terapia luego de la interrupción*

Si la terapia con Fingolimod se interrumpe después del primer mes de tratamiento, por más de 14 días, en el reinicio del tratamiento con Fingolimod pueden reaparecer los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV, por lo tanto debe tenerse las mismas precauciones de monitoreo que se tuvieron para la dosis inicial. Luego de la interrupción de 1 día o más, dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis; durante las semanas 3 y 4 de tratamiento se recomiendan

procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento de más de 7 días.

### CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia cardíaca, pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, AIT, insuficiencia cardíaca descompensada que requieren hospitalización o Clase III / IV.
- Antecedentes o presencia de Mobitz tipo II de segundo grado o auriculoventricular de tercer grado (AV) o el síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Intervalo QTc basal  $\geq$  500 mseg.
- Tratamiento con antiarrítmicos de Clase Ia o III.
- Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a Fingolimod o cualquiera de los excipientes. Las reacciones observadas tras el inicio del tratamiento incluyen erupciones cutáneas, urticaria y angioedema.

### ADVERTENCIAS

#### Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular

Debido al riesgo de Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular (AV), durante el inicio del tratamiento con Fingolimod los pacientes deben ser monitoreados.

#### *Reducción de la frecuencia cardíaca*

Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de una hora. El Día 1, generalmente en el plazo de 6 horas, se produce la disminución máxima de la frecuencia cardíaca y se recupera, aunque no a los niveles basales, de 8 a 10 horas después de la toma de la dosis. Debido a la variación fisiológica diurna, dentro de las 24 horas después de la primera dosis hay un segundo período de disminución de la frecuencia cardíaca. En algunos pacientes, la disminución de la frecuencia cardíaca durante el segundo período es más pronunciada que la disminución observada en las primeras 6 horas. Rara vez se observan frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto. En ensayos clínicos controlados, se notificaron reacciones adversas de bradicardia sintomática después de la primera dosis en el 0,6% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos, pero algunos pacientes experimentaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones, y/o dolor de pecho que se resuelve dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. Después de la segunda dosis, puede ocurrir una disminución adicional de la

frecuencia cardíaca cuando se compara con el ritmo cardíaco antes de la segunda dosis, pero este cambio es de una magnitud menor que la observada después de la primera dosis. Con la administración continuada, la frecuencia cardíaca vuelve a los valores basales dentro de 1 mes de tratamiento crónico.

#### *Bloqueo auriculoventricular*

El inicio del tratamiento con Fingolimod ha dado lugar a retrasos transitorios en la conducción AV. En ensayos clínicos controlados, después de la primera dosis se produjo un bloqueo AV de primer grado en el 4,7% de los pacientes que recibieron Fingolimod y el 1,6% de los pacientes tratados con placebo. Las alteraciones de la conducción eran generalmente transitorios y asintomáticos, y se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, pero en ocasiones requiere tratamiento con Atropina o Isoproterenol.

#### Infecciones

##### *Riesgo de Infecciones*

Fingolimod causa una reducción dependiente de la dosis en el recuento de linfocitos periféricos de hasta 20% -30% de los valores basales, a causa del secuestro reversible de los linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto Fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe contar con un hemograma reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la interrupción del tratamiento previo). Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con Fingolimod si un paciente desarrolla una infección grave, y se debe volver a evaluar los beneficios y riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a que la eliminación de Fingolimod después de la interrupción puede tardar hasta 2 meses, se debe continuar monitoreando las infecciones durante este período. Se debe instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para reportar síntomas de las infecciones al médico. Los pacientes con infecciones agudas o crónicas activas no deben comenzar el tratamiento hasta que se resuelva la infección.

En ensayos de EM controlados con placebo, la tasa global de infecciones con Fingolimod fue similar al placebo. Sin embargo, la bronquitis, herpes zoster, la gripe, sinusitis y neumonía fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Fingolimod. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo tratado con Fingolimod frente al 1,6% en el grupo placebo.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado infecciones graves con patógenos oportunistas incluyendo virus (por ejemplo, virus John Cunningham, virus del herpes simple 1 y 2, virus de la varicela-zoster), hongos (por ejemplo, criptococos) y bacterias (por ejemplo, micobacterias atípicas). Los pacientes con síntomas y signos compatibles con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación de diagnóstico precoz y recibir el tratamiento apropiado.

##### *Infecciones virales por herpes*



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

En ensayos controlados con placebo, la tasa de infecciones herpéticas fue del 9% en los pacientes que recibieron 0,5 mg de Fingolimod y el 7% en el grupo placebo.

Dos pacientes murieron de infecciones herpéticas durante los ensayos controlados. Una muerte se debió a la diseminación del herpes zoster primario y el otro a encefalitis por herpes simple. En ambos casos, los pacientes estaban tomando una dosis de 1,25 mg de Fingolimod (superior a la dosis recomendada de 0,5 mg) y habían recibido tratamiento con corticosteroides a dosis altas para el tratamiento de las recaídas de EM. Durante la experiencia post-comercialización de Fingolimod han ocurrido eventos graves, potencialmente mortales de varicela zoster diseminada e infecciones por herpes simplex, incluyendo los casos de encefalitis y fallo multiorgánico. Uno de estos eventos fue fatal. Se debe incluir el diagnóstico diferencial de infecciones herpéticas diseminadas en los pacientes que están recibiendo Fingolimod y presenten una recidiva de la EM atípica o fallo multiorgánico.

Se han reportado casos post comercialización de sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativa que está asociado con infección por el virus del herpes humano 8 (HHV-8). Los pacientes con síntomas o signos compatibles con el sarcoma de Kaposi deben ser referidos para evaluación y manejo diagnóstico rápido.

#### *Infección criptocócica*

Se han reportado casos post comercialización de criptococosis, incluidos los casos de meningitis criptocócica y la criptococosis diseminada. La criptococosis en general, se ha producido después de 2 años de tratamiento con Fingolimod, pero puede ocurrir antes. La relación entre el riesgo de infección criptocócica y la duración del tratamiento es desconocida. Los pacientes con síntomas y signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación de diagnóstico precoz y al tratamiento adecuado.

#### *Tratamiento previo y concomitante con antineoplásico, inmunosupresores o terapias inmunomoduladoras*

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron Fingolimod no recibieron tratamiento concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticosteroide, o terapias inmunomoduladoras utilizados para el tratamiento de la EM. Se espera que el uso concomitante de Fingolimod con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumentara el riesgo de inmunosupresión.

Cuando se cambia de Fingolimod a inmuno-moduladores o medicamentos inmunosupresores, tenga en cuenta la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar aumentos no deseados de los efectos inmunosupresores.

#### *Examen de anticuerpos virus varicela zoster / Vacunación*

Los pacientes sin antecedentes de varicela o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zoster (VVZ) debe



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

hacerse la prueba de anticuerpos contra VZV antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod se recomienda la vacunación contra el VZV de pacientes con anticuerpos negativos, tras lo cual el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser pospuesto durante 1 mes para permitir que se produzca el pleno efecto de la vacunación.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Han ocurrido casos post comercialización de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM que recibieron Fingolimod. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (JCV) que por lo general sólo se produce en los pacientes que están inmunodeprimidos, y que por lo general conduce a la muerte o discapacidad grave. LMP ha ocurrido en pacientes que no habían sido previamente tratados con Natalizumab, que tiene una relación conocida con la LMP, y que tampoco estaban tomando medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores concomitante. Los pacientes no tenían otras condiciones médicas en curso identificadas que resultaran en el compromiso de la función del sistema inmune, aunque un paciente tenía un historial de cáncer tratado con quimioterapia varios años antes de tomar Fingolimod. Los casos han ocurrido en pacientes tratados con Fingolimod durante al menos 2 años. La relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento es desconocida. Al primer signo o síntoma sugestivo de LMP, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod y llevar a cabo una adecuada evaluación diagnóstica. Antes de los signos o síntomas clínicos los resultados pueden ser evidentes en una RM. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, el progreso varía entre días a semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria, y la orientación que conducen a cambios de personalidad y confusión

#### Edema macular

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un examen del fondo de ojo incluyendo la mácula en todos los pacientes, después de los 3-4 meses de haber comenzado el tratamiento nuevamente, y se puede repetir en cualquier momento si el paciente informa alteraciones visuales durante el tratamiento con Fingolimod.

En estudios clínicos de Fingolimod se produjo un aumento dependiente de la dosis del riesgo de edema macular. El edema macular se produjo principalmente durante los primeros 3 a 4 meses de terapia. Estos ensayos clínicos excluyeron los pacientes con diabetes mellitus, un conocido factor de riesgo para el edema macular. Los síntomas del edema macular incluyen visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El edema macular en general, es parcial o totalmente resuelto con o sin tratamiento después de la interrupción





Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

del tratamiento con Fingolimod. Algunos pacientes tuvieron pérdida de agudeza visual residual, incluso después de la resolución del edema macular.

No ha sido evaluada la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes que desarrollan edema macular. La decisión sobre si debe o no interrumpir el tratamiento con Fingolimod debe incluir una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual. El riesgo de recurrencia tras la nueva exposición no ha sido evaluado.

#### *Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o Diabetes Mellitus*

Los pacientes con antecedentes de uveítis y pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante la terapia Fingolimod. La incidencia de edema macular también se incrementa en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. En ensayos clínicos en combinación con todas las dosis de Fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente 20% en pacientes con EM con antecedentes de uveítis en comparación con 0,6% en aquellos sin antecedentes de uveítis. Fingolimod no ha sido probado en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Antes del tratamiento y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento, además del examen del fondo de ojo incluyendo la mácula, los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben hacerse exámenes regulares de seguimiento.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Ha habido casos raros de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) reportados en pacientes que reciben Fingolimod. Los síntomas reportados incluyen la aparición repentina de dolor de cabeza, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas de la PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un ictus isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha de PRES, Fingolimod debe interrumpirse.

#### Efectos respiratorios

Se han observado disminuciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con Fingolimod, al mes de iniciarse el tratamiento. En ensayos de 2 años controlados con placebo, al momento de la última evaluación de la droga la reducción del valor inicial con respecto a los valores previstos para el FEV1 fue de 2,8% para Fingolimod 0,5 mg y 1,0% para el placebo. Para DLCO, la reducción de los valores previstos fue de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 0,5% para el placebo con respecto los valores previstos al momento de la última evaluación de la droga. Los cambios en el VEF1 parecen ser reversibles tras la



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

interrupción del tratamiento. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de la interrupción del tratamiento. En ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, se informó de disnea en el 9% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de Fingolimod y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Varios de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Fingolimod por disnea inexplicable durante los estudios de extensión (no controlados). Fingolimod no ha sido probado en pacientes con EM con función respiratoria comprometida.

Si está clínicamente indicado, se debe realizar durante la terapia con Fingolimod, la evaluación de la función respiratoria mediante una espirometría, y la evaluación de la DLCO.

*Toxicología y/o farmacología animal:* Se observó toxicidad pulmonar en 2 diferentes cepas de ratas, en perros y monos. Los primeros resultados incluyen aumento de peso del pulmón, asociados con hipertrofia del músculo liso, la hiperdistensión de los alvéolos, y/o aumento de colágeno. Se observó insuficiencia pulmonar en la autopsia, por lo general correlacionado con cambios microscópicos, en todas las especies. En ratas y monos, se observó toxicidad pulmonar en todas las dosis orales ensayadas en estudios crónicos. La dosis más baja probada en ratas (0,05 mg/kg/día en el estudio de carcinogenicidad de 2 años) y monos (0,5 mg/kg/día en el estudio de toxicidad de 39 semanas) son similares y aproximadamente 20 veces la dosis basal recomendada en humanos en mg / m<sup>2</sup> respectivamente. En un estudio de 52 semanas en monos, se observó dificultad respiratoria asociada con la administración de Ketamina a dosis de 3 y 10 mg/kg/día; el animal más afectado tuvo hipoxia y requirió oxigenación. Como la Ketamina no se asocia generalmente con la depresión respiratoria, este efecto ha sido atribuido a Fingolimod. En un estudio posterior en ratas, la Ketamina ha demostrado potenciar los efectos broncoconstrictores de Fingolimod. La relevancia de estos hallazgos en humanos es desconocida.

#### Aumento de la presión arterial

En ensayos clínicos con pacientes con EM controlada, los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de aproximadamente 3 mmHg en la presión sistólica, y aproximadamente 2 mmHg en la presión diastólica sobre el placebo, detectado por primera vez después de 1 mes del inicio del tratamiento, y se observó la persistencia con el tratamiento continuado. La hipertensión se informó como una reacción adversa en el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg y en el 4% de los pacientes tratados con placebo. La presión arterial debe controlarse durante el tratamiento con Fingolimod.

#### Carcinoma de células basales



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

El carcinoma de células basales (BCC) se asocia con el uso de Fingolimod. En ensayos de dos años controlados con placebo la incidencia de BCC fue del 2% en los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg y 1% en pacientes tratados con placebo. Se aconseja a los médicos y pacientes controlar las lesiones sospechosas en la piel. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, deben ser evaluados rápidamente.

#### Efectos en el sistema inmune después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod

Fingolimod permanece en la circulación sanguínea y tiene efectos farmacodinámicos, incluyendo recuentos de linfocitos disminuidos, por hasta 2 meses después de la última dosis de Fingolimod. Los recuentos de linfocitos en general vuelven a la normalidad dentro de 1-2 meses de interrumpir el tratamiento. Debido a la persistencia de los efectos farmacodinámicos de Fingolimod, para el inicio de tratamientos con otras drogas durante este periodo se debe tener las mismas consideraciones necesarias que para la administración concomitante con Fingolimod (por ejemplo, el riesgo de efectos aditivos inmunosupresores).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado casos post marketing de reacciones de hipersensibilidad con el uso de Fingolimod, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema. Fingolimod está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Fingolimod o cualquiera de sus excipientes.

### **PRECAUCIONES**

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### *Prolongando el intervalo QT*

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT. Los fármacos que prolongan el intervalo QT se han asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Desde el inicio del tratamiento con Fingolimod se produjo una disminución en la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes que utilizan fármacos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, Citalopram, Clorpromazina, Haloperidol, Metadona, Eritromicina) deben ser controlados durante la noche con ECG continuo.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

#### *Ketoconazol*

Los niveles en sangre de Fingolimod y Fingolimod-fosfato se incrementan en 1,7 veces cuando se utiliza concomitantemente con Ketoconazol. Los pacientes que utilizan Fingolimod y Ketoconazol sistémico concomitante deben ser estrechamente vigilados, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

#### *Vacunas*

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación. Las vacunaciones pueden ser menos eficaces durante y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. Debido al riesgo de infección, evitar el uso de vacunas atenuadas de microorganismos vivos durante y 2 meses después del tratamiento con Fingolimod.

#### *Antineoplásico, inmunosupresores o terapias inmunomoduladoras*

Los antineoplásicos, inmuno-moduladores, o terapias inmunosupresoras, (incluyendo los corticosteroides) aumentan el riesgo de inmunosupresión, y el riesgo de efectos aditivos del sistema inmune, por lo tanto se debe considerar si estas terapias se pueden coadministrar con Fingolimod. Cuando se cambia de fármacos con efectos prolongados inmunes, tales como Natalizumab, Teriflunomida o Mitoxantrona, se debe considerar la duración y el modo de acción de estos fármacos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados al iniciar el tratamiento con Fingolimod.

#### *Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes o Diltiazem)*

La experiencia con Fingolimod en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, beta bloqueantes, Digoxina, Diltiazem o Verapamilo) es limitada. El uso concomitante de estos fármacos durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede estar asociado con bradicardia grave o bloqueo cardíaco debido a que el comienzo de la terapia con Fingolimod puede resultar en una disminución adicional de la frecuencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod el médico deberá decidir la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular. Los pacientes que no puedan sustituirlos, deben contar con el monitoreo continuo del ECG por la noche después de la primera dosis.

#### *Interacción con análisis de laboratorio*

Los recuentos de linfocitos en sangre periférica no pueden ser utilizados para evaluar el estado de linfocitos de un paciente tratado con Fingolimod, debido a que Fingolimod reduce el recuento de linfocitos en sangre a través de la redistribución en los órganos linfoides secundarios. Un recuento leucocitario reciente debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral de Fingolimod en ratones y ratas. En ratones, Fingolimod se administró en dosis orales de 0, 0,025, 0,25 y 2,5 mg/kg/día durante un máximo de 2 años. La incidencia de linfoma maligno aumentó en los machos y hembras con la dosis media y alta. La dosis más baja ensayada (0,025 mg/kg/día) es menor que la dosis basal recomendada en humanos de 0,5 mg/día por el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En ratas, Fingolimod se administró a dosis orales de 0, 0,05, 0,15, 0,5, y 2,5 mg/kg/día. No se observó ningún aumento de los tumores. La dosis más alta probada (2,5 mg/kg/día) es aproximadamente 50 veces la dosis basal recomendada en humanos en  $\text{mg} / \text{m}^2$ . Fingolimod fue negativo en ensayos in vitro (Ames, linfoma de ratón de la timidina quinasa, la aberración cromosómica en células de mamífero) e in vivo (de micronúcleos en ratón y rata).

Cuando Fingolimod se administró por vía oral (0, 1, 3, y 10 mg/kg/día) a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento, y continuando hasta el día 7 de gestación en las mujeres, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad hasta la dosis más alta ensayada (10 mg/kg), que es aproximadamente 200 veces la dosis basal recomendada en humanos en  $\text{mg} / \text{m}^2$ .

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Riesgo fetal*

Según estudios en animales, Fingolimod puede causar daño fetal. Debido a que tarda aproximadamente 2 meses en eliminar el Fingolimod del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento y 2 meses después de interrumpir el tratamiento Fingolimod.

##### *Embarazo*

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios llevados a cabo por vía oral en ratas y conejos, cuando se administra a animales gestantes Fingolimod demostró toxicidad para el desarrollo, incluidos los efectos teratogénicos (ratas) y la mortalidad embrionaria. En las ratas, la dosis más alta sin efecto era menor que la dosis basal recomendada en humanos (RHD) de 0,5 mg / día por área de superficie corporal ( $\text{mg} / \text{m}^2$ ). El receptor afectado por Fingolimod (receptor 1-fosfato de esfingosina) es conocido por estar involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis. Debido a que tarda aproximadamente 2 meses para eliminarse el Fingolimod del cuerpo, los posibles riesgos para el feto pueden persistir después de terminado el tratamiento. Fingolimod debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

*Datos en Animales:* Cuando Fingolimod se administró oralmente a ratas preñadas durante el período de organogénesis (0, 0,03, 0,1, y 0,3 mg / kg / día o 0, 1, 3, y 10 mg / kg / día), aumentó la incidencia de malformaciones fetales y se observaron muertes embrio-fetales a dosis más baja (0,03 mg / kg / día), que es menor que la dosis basal recomendada en humanos en mg / m<sup>2</sup>. La administración oral a conejas preñadas durante la organogénesis (0, 0,5, 1,5 y 5 mg / kg / día) resultó en una mayor incidencia de mortalidad embrionaria-fetal y retraso del crecimiento fetal en dosis medias y altas. La dosis sin efecto para estos efectos en conejos (0,5 mg / kg / día) es de aproximadamente 20 veces la dosis basal recomendada en humanos en mg / m<sup>2</sup>. Cuando Fingolimod se administró por vía oral a ratas hembras durante el embarazo y la lactancia (0, 0,05, 0,15 y 0,5 mg / kg / día), la supervivencia de las crías se redujo en todas las dosis y fue visto un déficit neuroconductual (aprendizaje) en la descendencia a las dosis altas. La dosis de bajo efecto de 0,05 mg/kg/día es similar a la dosis basal recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>.

#### *Lactancia*

Fingolimod se excreta en la leche de ratas tratadas. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves de Fingolimod en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

#### Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fingolimod en pacientes pediátricos con EM menores de 18 años.

En un estudio en el que Fingolimod se administró por vía oral (0,3, 1,5, o 7,5 mg / kg / día) a ratas jóvenes desde el destete hasta la madurez sexual, no se observaron cambios en la densidad mineral ósea y el deterioro neuroconductual persistente (alteración de sobresalto auditivo) en todas las dosis. Se observó retraso en la maduración sexual en las mujeres a la dosis más alta ensayada en los hombres y en todas las dosis. Los cambios óseos observados en ratas jóvenes tratadas con Fingolimod son consistentes con la función de esfingosina 1-fosfato (S1P) en la regulación de la homeostasis mineral ósea.

Cuando Fingolimod se administró a ratas por vía oral (0,5 o 5 mg/kg/día) a partir del período neonatal hasta la madurez sexual, se observó una marcada disminución en la respuesta de anticuerpos dependiente de células T en ambas dosis. Este efecto no ha tenido completa recuperación por 6-8 semanas luego de finalizar el tratamiento.



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

#### Empleo en ancianos

En estudios clínicos de pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod no fueron incluidos un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años o más, con mayor posibilidad de padecer una disfunción hepática o renal, enfermedades concomitantes o uso de otra terapia con fármacos.

#### Empleo en insuficiencia hepática

Puede ocurrir elevación de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben Fingolimod. Antes del inicio de la terapia con Fingolimod deben estar disponibles análisis recientes de transaminasas y de niveles de bilirrubina (es decir, dentro de los últimos 6 meses). En ensayos clínicos de 2 años, controlados con placebo, se produjo un aumento de las transaminasas hepáticas mayor a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 14% de los pacientes tratados con 0,5 mg Fingolimod y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Aumentos de 5 veces el LSN o mayor, se produjo en el 4,5% de los pacientes tratados con Fingolimod y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los aumentos se produjo dentro de 6 a 9 meses. En los ensayos clínicos, Fingolimod se interrumpió cuando el aumento superó 5 veces el límite superior normal. Los niveles de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En algunos pacientes se produjo la recurrencia en el aumento de las transaminasas hepáticas con la reexposición. En la experiencia postcomercialización se han reportado casos de daño hepático y / o hepatitis colestásica con Fingolimod. Deben ser controladas las enzimas hepáticas y bilirrubina en pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y / u orina oscura. Fingolimod debe interrumpirse si se confirma la lesión hepática significativa. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar aumento de enzimas hepáticas cuando se toma Fingolimod. Dado que la exposición a Fingolimod se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

#### Empleo en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave el nivel en sangre de algunos metabolitos de Fingolimod se incrementa (hasta 13 veces). La toxicidad de



Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

estos metabolitos no se ha estudiado completamente. El nivel en sangre de estos metabolitos no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### Experiencia postcomercialización

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado durante las primeras 6 horas de monitoreo de la dosis con Fingolimod bloqueo AV. Dentro de las 24 horas de la primera dosis se ha producido aparición de eventos aislados, incluyendo asistolia transitoria y muerte inexplicada. Estos eventos fueron confundidos por las medicaciones concomitantes y / o enfermedad preexistente, y la relación con Fingolimod es incierta. También se reportaron casos de síncope después de la primera dosis de Fingolimod.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en el presente rótulo:

- Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular.
- Infecciones.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Edema Macular.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
- Efectos respiratorios.
- Daño hepático.
- Riesgo fetal.
- Aumento de la presión arterial.
- Carcinoma de células basales.
- Efectos del sistema inmune después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod.
- Reacciones de hipersensibilidad.

En estudios clínicos realizados se han reportado casos de dolor de cabeza, aumento de las transaminasas, diarrea, tos, influenza, sinusitis, dolor de espalda, dolor abdominal y dolor en las extremidades.

#### *Eventos vasculares*

Eventos vasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, y enfermedad oclusiva arterial periférica se informaron en los ensayos clínicos previos a la comercialización en los pacientes que recibieron dosis de Fingolimod (1,25-5 mg) superiores a las recomendadas para su uso en la EM. Se han reportado eventos similares con Fingolimod postcomercialización, aunque no se ha establecido una relación causal.





Laboratorios  
**RICHMOND**

**DROPTON®**

#### *Linfoma*

Se han producido en los pacientes que recibieron Fingolimod casos de linfoma, incluyendo los dos tipos, de células B, de células T y linfoma del SNC. La tasa de notificación de linfoma no Hodgkin con Fingolimod es mayor que la esperada en la población general ajustada por edad, sexo y región. La relación entre linfoma y tratamiento con Fingolimod sigue siendo incierta.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Fingolimod puede inducir bradicardia, así como bloqueo de la conducción AV (incluido el bloqueo AV completo). La disminución de la frecuencia cardíaca por lo general comienza en la primera hora tras la administración de la primera dosis y es máxima dentro de las 6 horas en la mayoría de los pacientes. En caso de sobredosis con Fingolimod, se debe observar a los pacientes durante la noche con monitoreo continuo del ECG en un centro médico, y obtener mediciones periódicas de la presión arterial.

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:  
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

#### **PRESENTACION**

Estuche con 2 blísters de 14 comprimidos cada uno.

#### **CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y  
no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Fecha de última revisión....."



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

GONZALEZ Maria Soledad  
CUIL 27244066556

  
anmat

Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Directora Asuntos Científicos & Técnicos



Laboratorios  
RICHMOND

DROPTON®

## PROYECTO DE ROTULO

DROPTON®  
Fingolimod (como clorhidrato) 0,5 mg  
Comprimidos

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

GONZALEZ Maria Soledad  
CUIL 27244066556

  
anmat

Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Directora Asuntos Científicos & Técnicos

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE  
SECUNDARIO**

**DROPTON®**  
**Fingolimod (como clorhidrato) 0,5 mg**  
**COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALITATIVA**

**Cada comprimido contiene:**

Fingolimod ( como clorhidrato) 0,5 mg

Excipientes: Pearlitol SD200 (Manitol granular CD), Estearato de Magnesio.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

**PRESENTACION**

Estuche con 28 comprimidos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos**

**GHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

Elaborado en:  
Laboratorios Richmond S.A.



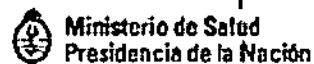
anmat

GONZALEZ Maria Soledad  
CUIL 27244066556



anmat

Laboratorios Richmond SACIF  
CUIT 30501152826  
Directora Asuntos Cientificos & Tecnicos



29 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9617**

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

**CERTIFICADO N° 58096**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000041-16-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

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

642068

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

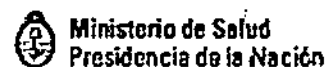
INAME  
Av. CBA 903 28912

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 25 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9617

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58096**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

N° de Legajo de la empresa: 6294

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: DROPTON

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

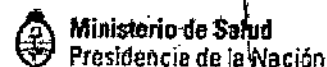
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



FINGOLIMOD 0,5 mg COMO CLORHIDRATO 0,56 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL GRANULAR CD 98,44 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 14 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 2 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS CADA UNO  
PROSPECTO

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA27

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (MS) para reducir la frecuencia de las

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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





exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F	215/13 6233/14	CALLE 3, 519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F	215/13 6233/14	CALLE 3, 519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F	215/13 6233/14	CALLE 3, 519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000041-16-4

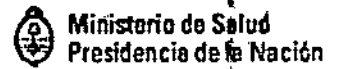
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA