



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

DISPOSICIÓN N° 7572

BUENOS AIRES, 10 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012794-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los



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

DISPOSICIÓN N° 7572

requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que asimismo, dicha área técnica informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente 1-0047-0000-11941-13-7 la firma recurrente presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/2013.

Por ello,



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

DISPOSICIÓN N° **7572**

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FIBRONEURINA y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN N° 7572

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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 y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 6° - Establécese que la firma LABORATORIOS BAGO S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTÍCULO 9°.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-012794-12-4

DISPOSICIÓN N°:

7572

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº

7572

Nombre comercial: FIBRONEURINA

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BERNARDO DE IRIGOYEN 248, CIUDAD DE BUENOS
AIRES (LABORATORIOS BAGO S.A.), VIRREY LINIERS 667/673, CIUDAD DE
BUENOS AIRES (ENCAPSULADO HASTA EL GRANEL QUIMICA MONTPELLIER S.A.)

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: FIBRONEURINA.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: FINGOLIMOD ESTA INDICADO EN MONOTERAPIA
COMO TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE (EMRR) CON EL OBJETIVO DE
REDUCIR LA FRECUENCIA DE LAS RECIDIVAS Y RETRASAR LA PROGRESIÓN DE
LA DISCAPACIDAD.

Concentración/es: 0.5 mg de FINGOLIMOD.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.5 mg.

Excipientes: GELATINA 46.32 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.24 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA 47.2 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172
0.24 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.44 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 30 CAPSULAS DURAS PARA VENTA
AL PÚBLICO.

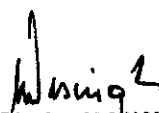
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 30 CAPSULAS
DURAS PARA VENTA AL PÚBLICO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. CONSERVAR EN SU
ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7572**


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

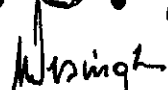


Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **7572**


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

PROYECTO DE RÓTULO**Fibroneurina
Fingolimod
Cápsulas**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA.
Envase conteniendo 28 Cápsulas.**FÓRMULA:**Cada Cápsula contiene: Fingolimod (como Fingolimod Clorhidrato) 0,50 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

N° lote:

Vencimiento:

NOTA: el envase conteniendo 30 Cápsulas llevará el mismo texto.

PROYECTO DE PROSPECTO**Fibroneurina
Fingolimod
Cápsulas**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Cápsula contiene: Fingolimod (como Fingolimod Clorhidrato) 0,50 mg.
Excipientes: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador. Código ATC: L04AA27.

INDICACIONES

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con el objetivo de reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción Farmacológica*****Mecanismo de Acción***

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

Farmacodinamia

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,50 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis

diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo efecto o de memoria, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por Fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o ritmos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,50 y 1,25 mg de Fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por Volumen Espiratorio Forzado (FEV₁) y el ritmo del flujo espiratorio forzado en el primer segundo, entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,50, 1,25, ó 5 mg de Fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,50 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes que habían experimentado ≥ 2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 recaída durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5.

El estudio FREEDOMS fue un ensayo de Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes tratados (n=425 con Fingolimod 0,50 mg, 429 con Fingolimod 1,25 mg, 418 con placebo). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Los resultados obtenidos se

muestran en la Tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,50 mg y 1,25 mg.

Tabla 1: Estudio FREEDOMS: Resultados principales

	Fingolimod 0,50 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,502, 0,96)*	
Criterios basados en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con gadolinio a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses		
** p < 0,001, *p < 0,05 comparado con placebo		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

El estudio TRANSFORMS fue un ensayo de Fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1.280 pacientes (n=429 con Fingolimod 0,50 mg, 420 con Fingolimod 1,25 mg, 431 con interferón beta-1a, 30 mcg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,50 mg y 1,25 mg.

Tabla 2: Estudio TRANSFORMS: Principales resultados

	Fingolimod 0,50 mg	Interferón beta-la, 30 mcg
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recidivas (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterios basados en la RMN		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realzadas con gadolinio a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,50)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,50)

† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

** $p < 0,001$, * $p < 0,001$ comparado con interferón beta-1a

Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RMN se usó un archivo de datos evaluable.

Los resultados analizados de los estudios FREEDOM y TRANSFORMS mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recidivas en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

Farmacocinética

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

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

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (tmáx de 12-16 horas) y considerable (> 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera la Cmáx o la exposición (AUC) de Fingolimod. La Cmáx de Fingolimod fosfato incrementó ligeramente en un 34% pero la AUC no

resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas (< 17%). Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas. (> 99%).

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

Biotransformación

En humanos Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación oxidativa mayoritaria a través de la isoenzima citocromo P450 4F2 y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

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

Eliminación

La depuración sanguínea de Fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una 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 componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, luego de la administración reiterada de 0,50 mg o 1,25 mg de Fingolimod una vez al día.

Características en grupos específicos de pacientes

Las farmacocinéticas de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la $C_{máx}$ de Fingolimod, pero la AUC de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción

hepática grave (Child Pugh clase C), la $C_{máx}$ de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La 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.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de un ensayo de trasplante renal que incluyó 7 niños mayores de 11 años. La comparativa de estos datos con los obtenidos en voluntarios sanos es de relevancia limitada y no se pueden extraer conclusiones válidas en referencia a las propiedades farmacocinéticas de Fingolimod en niños.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,50 mg una vez al día. Dosis mayores a 0,50 mg / día no han mostrado beneficios, aunque si una mayor incidencia de eventos adversos.

Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

Se recomienda controlar minuciosamente el pulso y la tensión arterial al menos durante las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, a fin de descartar todo signo o síntoma de bradicardia o de trastorno de la conducción auriculoventricular. Es importante disponer de los medios necesarios para tratar bradicardias sintomáticas. Se recomienda realizar un electrocardiograma a todos los pacientes antes del comienzo del tratamiento y después de las 6 horas de observación. En caso de producirse una bradicardia $<40/\text{min}$ luego de la primera administración de Fingolimod, se recomienda en la segunda administración un nuevo control minucioso del pulso y la tensión arterial durante por lo menos 6 horas así como un electrocardiograma a las 6 horas de la toma. En las dosis sucesivas queda a criterio del médico tratante la necesidad de un control estrecho de los parámetros vitales o de un electrocardiograma (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o acetato de glatiramer, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, por ejemplo neutropenia.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes diabéticos

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes *mellitus* concomitante. Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños y adolescentes hasta 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes inmunocomprometidos, con infecciones activas graves o crónicas, o con antecedentes de trastornos cardiovasculares en los últimos 6 meses (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES***Bradiarritmia***

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. Por tanto, se debe observar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y es máxima en aproximadamente 4-5 horas. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con un ritmo cardíaco que permanece por debajo de 55 latidos por minuto, pacientes que simultáneamente reciben terapia con beta-bloqueantes o con historia de síncope.

Fingolimod tampoco se ha estudiado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado o superior, síndrome del seno enfermo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardiovascular significativa. El uso de Fingolimod en estos pacientes debe basarse en la evaluación global del beneficio-riesgo, y durante el inicio

del tratamiento se recomienda la observación minuciosa del paciente debido a las posibles alteraciones graves del ritmo cardíaco. Antes del inicio del tratamiento en estos pacientes, se recomienda el consejo de un cardiólogo.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes*. Como el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución del ritmo cardíaco, Fingolimod no debe coadministrarse con estos medicamentos.

Al inicio del tratamiento debe tenerse precaución en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (por ej., verapamil, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debido al efecto aditivo que tienen sobre el ritmo cardíaco.

Si se interrumpe el tratamiento durante más de 2 semanas, con la reanudación del tratamiento con Fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular, por lo que deben aplicarse las mismas precauciones que con el inicio de tratamiento.

Intervalo QT

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

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos. Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipokalemia, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ej., quinidina, disopiramida), o clase III (por ej., amiodarona, sotalol).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej, dentro de un periodo de 6 meses). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica, y cuando existan signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se procedió de tal modo.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe hacerse la medición de los anticuerpos para el virus varicela zóster (VVZ) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VVZ. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, en los que el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir que el efecto de la vacunación sea completo.

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Fingolimod deben ser entrenados para notificar a su médico síntomas de infección.

En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento debe considerarse la evaluación beneficio-riesgo.

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

Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,4% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,50 mg. También se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes *mellitus* concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática

Durante los ensayos clínicos, en el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,50 mg las transaminasas hepáticas incrementaron 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la re-exposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. La mayor parte de estos

incrementos ocurrieron durante 3-4 meses. El nivel de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes.

En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los Meses 1, 3 y 6 durante el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento *versus* el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

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

Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Fingolimod el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Fingolimod.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,50 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,50 mg y en el

3,8% de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del FEV₁ y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tratamiento previo con inmunosupresores

Cuando se cambia a los pacientes de interferón o acetato de glatiramer a Fingolimod, no es necesario un período de aclaramiento (lavado), asumiendo que se ha resuelto cualquier efecto inmune (por ej. citopenia) de los citados tratamientos.

Debido a la larga vida media de natalizumab, la exposición concomitante y los efectos inmunes concomitantes, podrían ocurrir hasta los 2-3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con Fingolimod fue iniciado inmediatamente. Por consiguiente, cuando se cambia a los pacientes de natalizumab a Fingolimod se requiere precaución.

Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Fingolimod para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir tratamiento, en base a la vida media, para la depuración de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con Fingolimod. El uso de inmunodepresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod puede llevar a un efecto aditivo en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben administrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de las tasas de infecciones.

Vacunación

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

Fármacos inductores de bradicardia

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con Fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem. Al inicio del tratamiento en pacientes

que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que ya están tomando una sustancia que disminuye el ritmo cardíaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con Fingolimod.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

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

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod sobre otras sustancias

Fingolimod es improbable que interaccione con sustancias que predominantemente se metabolizan mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

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

La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición del anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que Fingolimod tenga un efecto sobre su exposición.

Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod. Como la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses después de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este período.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de Fingolimod.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene

lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas.

No hay datos de los efectos de Fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es nula o insignificante.

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un período de 6 horas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los dos ensayos de Fase III en pacientes con EMRR, un total de 1.703 pacientes tratados con Fingolimod (0,50 ó 1,25 mg) constituyeron la población de seguridad. El estudio FREEDOMS es un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 854 pacientes tratados con Fingolimod (placebo: 418). En este ensayo las reacciones adversas más graves con Fingolimod 0,50 mg fueron infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >10%) en Fingolimod 0,50 mg fueron dolor de cabeza, gripe, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa más frecuente notificada con Fingolimod 0,50 mg que llevó a la interrupción del tratamiento, fue el aumento de transaminasas séricas (3,8%). Las reacciones adversas observadas en el estudio TRANSFORMS, un ensayo de 1 año de duración en el que participaron 849 pacientes tratados con Fingolimod donde se utilizó interferón beta-1a como comparador, fueron generalmente similares a las del estudio FREEDOMS, considerando las diferencias en la duración del ensayo.

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los estudios FREEDOMS y TRANSFORMS con Fingolimod 0,50 mg. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones

Muy frecuentes: infecciones por virus influenza.

Frecuentes: infecciones por virus herpes, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, infecciones por tiña.

Poco frecuentes: neumonía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: linfopenia, leucopenia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión.

Poco frecuentes: ánimo depresivo.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza.

Frecuentes: mareo, parestesia, migraña.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, dolor ocular.

Poco frecuentes: edema macular*.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia, bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: eczema, alopecia, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de espalda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: incremento de alanina transaminasas (ALT).

Frecuentes: incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT), incremento de enzimas hepáticas. Resultados anormales en las pruebas de función hepática. Incremento de triglicéridos sanguíneos. Disminución del peso.

Poco frecuentes: disminución del recuento de neutrófilos.

* No notificado en el estudio FREEDOMS con Fingolimod 0,50 mg. La categoría de la frecuencia se basa en la incidencia con Fingolimod 0,50 mg (0,50% vs. 0,2% en el grupo interferón beta-1a) en el estudio TRANSFORMS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas**Infecciones**

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) a la dosis de 0,50 mg fué similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis, y en menor grado, neumonía, comparado con placebo.

A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes de infección por herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente al que el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zóster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía

concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de esclerosis múltiple.

Edema macular

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,50 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes *mellitus*, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes *mellitus*, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple con Fingolimod 0,50 mg, la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 4-5 horas del inicio del tratamiento, con una magnitud media de 8 latidos por minuto. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,50 mg. El ritmo cardíaco volvió a los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,50 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). En menos del 0,50% de los pacientes con tratamiento con Fingolimod 0,50 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado 1 caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos. El paciente se recuperó espontáneamente. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con Fingolimod 0,50 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,50 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mmHg de la presión sistólica y de

aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,50 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.

Transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 8% y 2% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,50 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas hepáticas de $\geq 3x$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ ULN, respectivamente. Después de la re-exposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. La mayoría de las elevaciones ocurrieron en aproximadamente 3-4 meses. El nivel de transaminasas séricas volvieron a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (n=10 con 1,25 mg de Fingolimod, n=2 con 0,50 mg de Fingolimod) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado casos relacionados con el sistema nervioso que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos parecidos a encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del FEV₁ y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV₁ fue de 3,1% para Fingolimod 0,50 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,50 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma positivo de células B por virus Epstein Barr (EBV) en una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) de Esclerosis Múltiple expuestos a Fingolimod a la dosis recomendada de 0,50 mg o superior. Esta incidencia de 3 de cada 10.000 pacientes-año (95% IC: 0,6-8,8 de cada 10.000 pacientes-año) es comparable a una incidencia de 1,9 de cada 10.000 pacientes en la población general.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,50 mg) fueron bien toleradas. A la

dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Fibronneurina Cápsulas

Fingolimod 0,50 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Fibronneurina** y para qué se utiliza
2. Antes de usar **Fibronneurina**
3. Cómo usar **Fibronneurina**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Fibronneurina**
6. Información adicional

1. QUÉ ES FIBRONEURINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es **Fibronneurina**

El principio activo de **Fibronneurina** es Fingolimod.

Para qué se utiliza **Fibronneurina**

Fibronneurina se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (que cursa con brotes).

Fibronneurina no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de la progresión de las discapacidades físicas debidas a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes o recidivas) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC

Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Fibroneurina

Fibroneurina ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal, lo cual limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple.

2. ANTES DE USAR FIBRONEURINA

No use Fibroneurina

- si tiene una respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un cáncer activo (excepto si se trata de un cáncer de piel denominado carcinoma basocelular).
- si tiene problemas graves del hígado.
- si es alérgico (hipersensible) a Fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de **Fibroneurina**.

Ante cualquiera de los casos mencionados anteriormente, informe a su médico sin tomar **Fibroneurina**.

Informe a su médico antes de tomar Fibroneurina:

- si está tomando medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- si tiene un ritmo cardíaco en reposo lento (menos de 55 latidos por minuto), si está tomando medicamentos (por ejemplo beta-bloqueantes) que enlentecen su ritmo cardíaco, si tiene un latido cardíaco irregular o anormal o historia de pérdida de conciencia repentina.
- si ha tenido cualquier problema de corazón.
- si tiene pensado vacunarse.
- si nunca ha tenido varicela.
- si tiene o ha tenido trastornos u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si tiene diabetes (que puede causarle problemas en los ojos).
- si tiene problemas hepáticos.
- si tiene la presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos.
- si tiene problemas pulmonares graves o "tos del fumador".

Ante cualquiera de los casos mencionados anteriormente, informe a su médico antes de tomar **Fibroneurina**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares: al inicio del tratamiento, **Fibroneurina** produce una disminución del ritmo cardíaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardíaco, o su presión arterial pueda descender. Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata. **Fibroneurina** también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardíaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante unas 6 horas después de tomar la primera dosis de **Fibroneurina** para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Lo mismo corresponde si está reanudando el tratamiento tras una pausa de más de dos semanas.

Si tiene latidos irregulares o anómalos o ha sufrido desmayos repentinos en el pasado, su enfermedad puede agravarse momentáneamente al tomar **Fibroneurina**. Ante cualquiera de estos casos, puede que su médico le realice un chequeo del corazón antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**.

Lo mismo se aplica si su ritmo cardíaco sea bajo (inferior a 55 latidos por minuto) o si está tomando unos medicamentos que se llaman beta-bloqueantes (que enlentecen los latidos del corazón).

Si nunca ha tenido varicela: si no ha tenido varicela, es probable que su médico quiera realizar un chequeo de su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela-zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con **Fibroneurina** sea necesario vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con **Fibroneurina**.

Infecciones: **Fibroneurina** reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con **Fibroneurina** (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección o tiene fiebre o tiene síntomas parecidos a la gripe, llame inmediatamente a su médico.

Edema macular: antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección de los ojos (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos 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 le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. **Fibroneurina** puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con **Fibroneurina**.

Si tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con **Fibroneurina**.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión.
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática: si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar **Fibroneurina**. **Fibroneurina** puede interferir los resultados de las pruebas de la función 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, un oscurecimiento anómalo de la orina o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, informe inmediatamente a su médico.

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**, informe inmediatamente a su médico.

Durante los primeros doce meses de tratamiento su médico le solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener que interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con el hígado.

Presión arterial alta: como **Fibroneurina** produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle la presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares: **Fibroneurina** tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con «tos del fumador» tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo: el efecto que se espera del tratamiento con **Fibroneurina** es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que hacerse análisis de sangre, informe al médico que está tomando **Fibroneurina**, ya que si no lo hiciera puede que el médico no interpretará bien los resultados de los análisis.

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**, su médico confirmará si tiene suficiente glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento con **Fibroneurina**.

Ancianos: la experiencia con Fingolimod en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Uso en niños: Fingolimod no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años con EM.

Uso de otros medicamentos: informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente, informe a su médico si está usando:

- Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizadas para el tratamiento de la EM, como el interferón beta, el acetato de glatirámico, el natalizumab o la mitoxantrona. No debe utilizar **Fibroneurina** junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también «No use **Fibroneurina** »).

- Vacunas. Durante el tratamiento con **Fibroneurina** y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este período de tiempo.

- Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco (por ejemplo los beta-bloqueantes como el atenolol). El uso de **Fibroneurina** con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina**.

- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos, su médico podría descartar el uso de **Fibroneurina** debido a que el efecto en los latidos irregulares del corazón podría intensificarse.

- Otros medicamentos: inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azólicos, claritromicina o telitromicina.

Embarazo y lactancia: antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina** su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Durante el tratamiento con **Fibroneurina** y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe evitar quedarse embarazada debido al riesgo de daño en el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con **Fibroneurina** y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con **Fibroneurina**, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

Durante el tratamiento con **Fibroneurina** no deberá amamantar. **Fibroneurina** pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias: su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **Fibroneurina** pueda tener influencia en su capacidad para conducir vehículos y uso de maquinarias.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de **Fibroneurina**. Durante este período de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. CÓMO USAR FIBRONEURINA

El tratamiento con **Fibroneurina** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Fibroneurina** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis es de una cápsula al día. Tome **Fibroneurina** una vez al día con un vaso de agua. Puede tomar **Fibroneurina** con o sin alimentos.

La toma de **Fibroneurina** cada día a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

No exceda la dosis recomendada.

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta a **Fibroncurina** si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener de esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con **Fibroncurina**.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con **Fibroncurina**, consulte con su médico o su farmacéutico.

Si toma más **Fibroncurina** de lo que debiera

Si ha tomado más **Fibroncurina** de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar **Fibroncurina**

Si ha olvidado tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo tenía previsto. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con **Fibroncurina**

No deje de tomar **Fibroncurina** ni cambie la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

Fibroncurina permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto.

Después de interrumpir el tratamiento con **Fibroncurina** podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento para la EM.

Si debe reanudar el tratamiento con **Fibroncurina** tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse. Pregunte a su médico si es necesario que tome la primera cápsula en la consulta o el hospital.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Fibroncurina** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, las cuales se describen a continuación:

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Poco frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.

Raros: afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.

Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves.

Frecuentes

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- Sensación de mareo con náuseas, vómitos, diarrea (signos de problemas intestinales).

- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picazón o dolor alrededor de la boca o los genitales. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picazón y manchas rojas o ampollas en el rostro o el tronco.

- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.

Poco frecuentes

- Neumonía, con síntomas como la fiebre, tos, dificultad para respirar.

- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre.

- Dolor de cabeza.

- Diarrea.

- Dolor de espalda.

- Tos.

- Aumento de los niveles sanguíneos de una enzima hepática (ALT).

Frecuentes.

- Sensación de presión o de dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).

- Infección por hongos en la piel, cabello o las uñas (tiña o dermatofitosis).

- Mareo.

- Hormigueo o insensibilidad.

- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).

- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos).

- Debilidad.

- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (signos de eccema).

- Pérdida de cabello.

- Picazón.

- Pérdida de peso.

- Dificultad para respirar.

- Depresión.

- Dolor de ojos.

- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título "Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves").

- Hipertensión (Fingolimod puede producir un leve aumento de la presión arterial).

- Aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas.

- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos).

Poco frecuentes

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos).

- Humor depresivo.

Raros

- Alteraciones de los vasos sanguíneos.

- Alteraciones del sistema nervioso.
- Cáncer del sistema linfático (linfoma).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 30 Cápsulas color amarillo (tapa) y blanco (cuerpo).

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FIBRONEURINA** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550 / 54.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012794-12-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7572, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FIBRONEURINA

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BERNARDO DE IRIGOYEN 248, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS BAGO S.A.), VIRREY LINIERS 667/673, CIUDAD DE BUENOS AIRES (ENCAPSULADO HASTA EL GRANEL QUIMICA MONTPELLIER S.A.)

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.



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

Nombre Comercial: FIBRONEURINA.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: FINGOLIMOD ESTA INDICADO EN MONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE (EMRR) CON EL OBJETIVO DE REDUCIR LA FRECUENCIA DE LAS RECIDIVAS Y RETRASAR LA PROGRESIÓN DE LA DISCAPACIDAD.

Concentración/es: 0.5 mg de FINGOLIMOD.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.5 mg.

Excipientes: GELATINA 46.32 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 47.2 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO E 172 0.24 mg, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.44 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 30 CAPSULAS DURAS PARA VENTA AL PÚBLICO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 30 CAPSULAS DURAS PARA VENTA AL PÚBLICO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **57317**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 DIC 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7572

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