

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Numero:	
Referencia: EX-2019-67368736-APN-DGA#ANMAT	

VISTO el EX-2019-67368736-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MOGIBE / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 57.942.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MOGIBE / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,5 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo estuche UHE: IF-2019-97733201-APN-DERM#ANMAT, Rótulo estuche: IF-2019-97732976-APN-DERM#ANMAT, Rótulo blíster: IF-2019-97732759-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-97732342-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-97731995-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.942, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-67368736-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto Date: 2019.12.19 12:06:14 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE

Uso exclusivo hospitalario

MOGIBE®
FINGOLIMOD 0,5 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta Industria Argentina

Envase conteniendo 280 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°: 57.942

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Ancav
Número:
Referencia: EX-2019-67368736- TUTEUR - Rotulo estuche UHE - Certificado N57942
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.30 15:18:51 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE

MOGIBE® FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras

Venta bajo receta Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°: 57.942

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones por 14, 30 y 56 cápsulas duras.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 92 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Allexo
Número:
Referencia: EX-2019-67368736- TUTEUR - Rotulo estuche - Certificado N57942
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.30 15:18:31 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER

TUTEUR FINGOLIMOD 0,5 mg

Lote: Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 91 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Anexo
Número:
Referencia: EX-2019-67368736- TUTEUR - Rotulo blister - Certificado N57942
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.30 15:18:11 -03:00



Proyecto de Prospecto

MOGIBE® FINGOLIMOD 0,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de MOGIBE® 0,5 mg contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: Estearato de magnesio, Manitol, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de titanio, Azorrubina laca alumínica, Azul brillante y Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

MOGIBE® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

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 atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P1 sobre las células neurales del sistema nervioso central (SNC). 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 de este modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células proinflamatorias Th17 en el SNC.

Los estudios en animales y los experimentos in vitro indicaron que Fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la Esclerosis Múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neuronales.

Efectos farmacodinámicos

Cuatro a seis horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de alrededor de 500 células/µl (30% de los valores basales). El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo < 200 células/μl al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el recuento de linfocitos bajo. La mayoría de los linfocitos T y B circulan a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. El 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula 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 al 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y la conducción **IS). La disminución del ritmo cardíaco es** IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS).

TUTEUR SIA.C.T.F.I.A. ALBERTO BARROS

APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini@ Co-Directora Técnica -TUT Página 94 de 122



máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y 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 la ectopía. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con la 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 receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfoide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron *in vitro* en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de potasio de rectificación interna activado por la proteína G (IKACh/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 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 el volumen espiratorio forzado (FEV₁) y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75 % 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 0,5, 1,25 o 5 mg de Fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación, desaturación de oxígeno con el ejercicio ni el incremento de la respuesta de la vía aérea a metacolina. Los pacientes que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los betaagonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos estudios (Estudios 1 y 2) donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR). Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado ≥2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos ≥1 recaída durante el año anterior, y que presentaban puntuación entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Después de la autorización de Fingolimod, se completó un tercer estudio con la misma población de pacientes.

El Estudio 1 fue Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años y puntuación EDSS 2,0. Se aleatorizó a 1272 pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=425), Fingolimod 1,25 mg (n=429) o el placebo (n=418). La duración media del tratamiento fue de 717 días (Fingolimod 0,5mg), 715 días (Fingolimod 1,25mg) y 718,5 días (placebo).

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1** Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 1

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos	n=425	n=418
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,18 (p<0,001*)	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70% (p<0,001*)	46%

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgetina Ferrini Co-Directora Técnica Página 95 de 1228 S.A.C.I.F.I.A.



Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses** Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	17% 0,70 (0,52- 0,96) (p<0,05*)	24%
Criterios basados en la RMI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridas en 24 meses	0,0 (2,5) (p<0,001*)	5,0 (9,8)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al Mes 24	0,0 (0,2) (p<0,001*	0,0 (1,1)
Cambio del volumen cerebral Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-0,7 (-0,8) (p<0,001*)	-1,0 (-1,3)

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

Los pacientes que completaron el Estudio 1 principal de 24 meses de duración pudieron entrar a un estudio de extensión de dosis enmascarada (Estudio 1e) y recibir Fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n=331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93%) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el estudio principal y que continuaron con 0,5 mg en el estudio de extensión fue de 0,17 (0,21 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el estudio principal).

El Estudio 2 tuvo un diseño similar al del Estudio 1: fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 1.083 pacientes con EMRR.

Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,5. Se aleatorizó a los pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=358), Fingolimod 1,25 mg (n=370) o el placebo (n=355) durante 24 meses.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 2

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,21 (p<0,001*)	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	71,5 (p<0,001*)	52,7
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses** Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	25% 0,83(0,61- 1,12)	29%
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos en 24 meses	0,0 (2,3) (p<0,001*)	4,0(8,9)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al Mes 24	0,0 (0,4) (p<0,001)*	0,0 (1,2)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

APODERADO

Página 96 de 122ª Técnica

Farm. Jordelina Ferrini

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS

^{*}Indica significación estadística con respecto al placebo

^{**}Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.



Valor medio (mediana) del cambio porcentual en el	-0,71 (-0,86)	-1,02 (-1,28)
volumen cerebral transcurridos 24 meses	(p<0,001*)	C-42.5 07 17.5 May

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

El Estudio 3 fue Fase III comparativo con tratamiento activo (interferón β -1a, 30µg intramuscular 1 vez por semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de 1 año de duración, efectuado en 1280 pacientes. La edad media fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (N=429), Fingolimod 1,25 mg (N=420) o interferón β -1a a dosis de 30 µg por vía muscular una vez por semana (N=431).

Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 3

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón β-1a 30 μg
Criterios clínicos		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,16 (p<0,001*)	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83 (p<0,001*)	71
Proporción de 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 RMI		
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño Mediana (media) en 12 meses	0,0 (1,7) (p<0,01*)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al cabo de12 meses	0,0 (0,2) (p<0,001*)	0,0(0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	-0,2 (-0,3) (p<0,001*)	-0,4 (-0,5)

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

Los pacientes que completaron el Estudio 3 de 12 meses de duración pudieron participar en la ampliación de este (Estudio 3e) doble ciego. En total, 1030 pacientes del estudio core pasaron a la fase de ampliación y recibieron Fingolimod, sin embargo 3 de estos no recibieron tratamiento (n=356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón β -1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón β -1a a 1,25 mg de Fingolimod). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el estudio principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el estudio principal).

Los resultados analizados de los Estudios 1 y 3 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recaídas con Fingolimod (en comparación con el tratamiento de TE-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Página 97 ded 22 ectora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

^{*}Indica significación estadística con respecto al placebo

^{**}Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

^{*}Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a IM

^{**}Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.



referencia) en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la Esclerosis Múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Un análisis más completo de los datos de los estudios clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

FARMACOCINÉTICA

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes adultos con trasplante renal y adultos con Esclerosis Múltiple.

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

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (t_{máx}: 12-16 horas) y considerable (≥85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (IC 95%: 79-111%).

La ingesta de alimentos no altera la $C_{m\acute{e}x}$ o la exposición (AUC) de Fingolimod. La $C_{m\acute{e}x}$ de Fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial.

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 de <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 1200±260 litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con Esclerosis Múltiple que recibieron Fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolimod (y Fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación

En humanos Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotrasformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y posterior degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de Fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de CYP4F2 o CYP3A4.

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

Eliminación

El clearance sanguíneo de Fingolimod es $6,3\pm2,3$ l/h, y el promedio de la semivida 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 semivida 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, después de dosis múltiples de una vez al día de 0,5 mg o 1,25 mg.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 98 de 122 ctora Técnica Página 98 de 122 ctora Técnica



Poblaciones especiales

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.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave incrementa la C_{max} y el AUC de Fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la C_{max} y el AUC de Fingolimod fosfato en un 25% y un 14%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos analitos permanece inalterada. No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con 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 de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44% y 103%. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en la insuficiencia hepática moderada o grave. 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 no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C; ver *CONTRAINDICACIONES*). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes ≥ 65 años es limitada, por lo que Fingolimod debe utilizarse con precaución en este grupo (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en Esclerosis Múltiple.

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

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

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

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, repetir la misma estrategia de monitoreo de la primera dosis de **MOGIBE®** al administrar la segunda.

Antes de iniciar el tratamiento con **MOGIBE®** se deberá disponer de un examen oftalmológico (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Se recomienda el mismo monitoreo de la primera dosis al reiniciar el tratamiento cuando el mismo se interrumpa:

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

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

MOGIBE® debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

TUTEUR S.A.C.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Farmi Co-Directora Técnica Rágina 99 de 122 A.



MOGIBE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los estudios pivotales 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

MOGIBE® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver **CONTRAINDICACIONES**). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Modo de administración

Debe administrarse vía oral. **MOGIBE®** puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda indicar Fingolimod en:

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo inmunocomprometidos que reciben tratamiento inmunosupresor o que están inmunocomprometidos por tratamientos previos.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV.
- Historia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o superior y/o enfermedad del nodo sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc≥ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con antiarrítmicos de Clase la o Clase III.
- Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a Fingolimod o algunos de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Intervalo QT

En un amplio estudio con dosis de 1,25 o 2,5 mg de Fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento con Fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTcl cuando todavía persistía el efecto cronótropo negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% ≤13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto de Fingolimod y la prolongación del QTcl. El tratamiento con Fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcl, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los estudios 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 estudios clínicos.

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, p. ej., hipocalemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Efectos inmunosupresores

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales, y de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

Farm. Jorgenna Fernini IF-2019-91519053-APN DGA#ANMAT

Página 100 de 122



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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un hemograma (p. ej., dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos <0,2x10⁹/l se debe interrumpir el tratamiento hasta su resolución, como procedió en los estudios clínicos.

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

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmunitario (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**) pueden incrementar el riesgo de infecciones oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se deben estudiar a los pacientes que presenten síntomas de infección a fin de realizar un diagnóstico precoz e implementar el tratamiento correspondiente. Ante la sospecha que la infección puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico infectólogo.

Se le debe indicar a los pacientes que avisen al médico ante la presencia de síntomas sugestivos de infección. En el caso que el paciente presente una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod y realizar una evaluación beneficio-riesgo antes de reiniciar el tratamiento.

Se han reportado casos de meningitis criptocócica, a veces fatal, en la poscomercialización (ver *REACCIONES ADVERSAS*), después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata en los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica (dolor de cabeza acompañado de confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad). Si se confirma el diagnóstico se deberá suspender el tratamiento con Fingolimod e iniciar la terapia apropiada. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una evaluación conjunta con un infectólogo.

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Se recomienda realizar la serología del virus Varicela Zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación. En los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un esquema de vacunación completo antes de administrar Fingolimod (ver *REACCIONES ADVERSAS*). El tratamiento con Fingolimod debe posponerse un mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (HPV) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos 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 dos meses después de la interrupción 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 0,5% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo de ojo, incluyendo la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver *REACCIONES ADVERSAS*). Fingolimod no se estudió en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda realizar una evaluación oftalmológica antes y durante el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus o antecedentes play oftigas 519053-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUT Página A O II de 122 #



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

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.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y puede asociarse con retraso de la conducción auriculoventricular. Se notificaron casos aislados de bloqueo AV total y transitorio que resolvieron espontáneamente (ver *REACCIONES ADVERSAS* y *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras seis. Este efecto posdosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver a la frecuencia cardíaca basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. En general no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por Fingolimod puede ser revertida por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y controlar la tensión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolimod y transcurridas seis horas de la administración. Durante ese período se deben monitorear los signos y síntomas de bradicardia, con control de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial cada hora. También está recomendado el monitoreo electrocardiográfico continuo a tiempo real.

Si aparecen síntomas posadministración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorear al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si el paciente requiere tratamiento farmacológico durante el monitoreo de la primera dosis, se lo debe controlar durante toda la noche en un centro médico y repetir el monitoreo con la segunda dosis de Fingolimod.

Si a las seis horas el paciente presenta frecuencia cardíaca más baja que la observada desde que se le administró la primera dosis (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar el monitoreo durante al menos dos horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto (Ipm) en adultos, o el ECG muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥500 mseg, el monitoreo se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas alteraciones. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar el monitoreo (al menos durante toda la noche).

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos tratados con Fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda la consulta urgente con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones graves de la frecuencia cardíaca o de bradicardia significativa, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular prolongación significativa de QT (QTc >470 mseg [mujeres adultas] o >450 mseg [hombres]), hipertensión desregulada o períodos de apnea grave durante el sueño o antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco (ver *CONTRAINDICACIONES*). En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio se debe determinar con un cardiólogo el monitoreo más adecuado. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar el monitoreo durante toda la noche.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Parm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
Pagina 102 de 122



Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase la (como quinidina o disopiramida) o de clase III (como amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de clase la y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (tales como verapamilo, o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. El uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Fingolimod puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo AV.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Fingolimod no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Fingolimod, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento. Se recomienda prolongar el monitoreo durante toda la noche (ver **PRECAUCIONES**).

Reanudación del tratamiento después de una interrupción

Con la reanudación del tratamiento pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y en la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio de Fingolimod. Se recomienda el mismo monitoreo de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento, cuando el mismo se interrumpa:

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

Si la interrupción es de duración inferior a la descripta, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescripto.

Se deberá instruir a los pacientes para que, si presentan algún signo o síntoma cardiológico, se pongan en contacto con un médico inmediatamente.

Interrupción del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el *clearance* de Fingolimod de la circulación (ver *FARMACOCINÉTICA*). En la mayoría de pacientes el recuento de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 o 2 meses tras la suspensión del tratamiento (ver *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*), aunque en algunos puede ser necesario un período mayor para la recuperación completa. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario. Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolimod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este período para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Han ocurrido casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes con Esclerosis Múltiple que utilizaron Fingolimod durante la poscomercialización. LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que por lo general ocurre en pacientes inmunocomprometidos, y que conduce a la muerte o a una discapacidad grave. LMP ha ocurrido en pacientes que no han sido tratados previamente con natalizumab, el cual tiene una asociación conocida con LMP, y que tampoco estaban tomando medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores concomitantemente. Los pacientes no tenían otras condiciones médicas sistémicas identificadas que generan inmunosupresión, aunque un paciente tenía historia de cáncer tratado con quimioterapia varios años antes de tomar Fingolimod. Los casos han ocurrido en pacientes tratados con Fingolimod durante al menos 2-3 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP solo puede ocurrir en presencia de una infección por el JCV. Si se realiza una prueba de detección de JCV, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de da ligra precisión de precisión de locur.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTE Pagina 103 de 122

la determinación de anticuerpos anti- JCV en pacientes tratados con Fingolimod. Un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti- JCV no excluye la posibilidad de una infección por JCV posterior. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe disponer de una resonancia magnética (RM) basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM de control los médicos deben estar atentos a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico e interrumpir el tratamiento con Fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada con medicación fueron excluidos en los estudios clínicos previos a la comercialización, por lo que se debe tener precaución si son tratados con Fingolimod.

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de 3 mmHg de la presión sistólica y de 1 mmHg de la presión diastólica alrededor de 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el estudio clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5 % de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3 % de los que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento se debe controlar la presión arterial de forma regular.

Efectos respiratorios

Durante el primer mes del tratamiento con Fingolimod se observaron disminuciones, leves dosisdependiente, en el 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han descripto casos raros del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en estudios clínicos como en la experiencia poscomercialización (ver REACCIONES ADVERSAS). Los síntomas incluyen dolor de cabeza intenso de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Estos síntomas son generalmente reversibles, pero pueden derivar en un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Fingolimod.

Neoplasmas cutáneos

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

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

Lesiones tumefactas

En la experiencia poscomercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas a recaídas de Esclerosis Múltiple. En el caso de recaídas graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar lesiones tumefactas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Fingolimod caso a caso.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS **APODERADO**

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Co-Directors Technica THTEUR S.A.C.I.F.I.A.

11

Página 104 de 122



PRECAUCIONES

Función hepática

En pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod, se han descripto incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma- glutamiltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los estudios clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los del grupo placebo. Ocurrieron incrementos de 5 veces el LSN en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de los que recibían placebo. En los estudios clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. En los estudios clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de Fingolimod.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en este grupo (ver *CONTRAINDICACIONES*).

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

Se debe realizar un hepatograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod (p.ej., de los últimos 6 meses). En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 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 bilirrubina sérica y de fosfatasa alcalina (FAL). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo reiniciarse una vez que los valores se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura, debe realizarse un hepatograma y si se confirma daño hepático significativo (p. ej. 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 tras una evaluación de los beneficios de 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, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune (ver *ADVERTENCIAS*).

También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona por Fingolimod (ver **ADVERTENCIAS**). En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta 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 deben evitarse (ver *ADVERTENCIAS* y *REACCIONES ADVERSAS*).

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol, en un estudio 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. El tratamiento con Fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de plaso la villa bloqueantes cálcia es tratamiento.

TUTEUR S.A.G.L.

ALBERTO BARROS

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Direc Página 105 de 122
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos aditivos a nivel cardíaco (ver *ADVERTENCIAS* y *REACCIONES ADVERSAS*). Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe realizar una interconsulta con a un cardiólogo para evaluar el cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco o el monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar el monitoreo al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la enzima CYP4F2. Otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente 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 ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC) por inhibición de CYP4F2. Se debe tener precaución con sustancias que pueden inhibir CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de Fingolimod 2 mg redujo el AUC de Fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, p. ej., rifampicina, fenobarbital, efavirenz e hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar la eficacia, la administración concomitante con inductores potentes de CYP450 se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod sobre otras sustancias.

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

La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce cambios 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.

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.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia el tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Fingolimod. En estos casos se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un hemograma antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej.: citopenia).

En general se puede iniciar Fingolimod tras la interrupción de interferón o acetato de glatiramer.

El período de *clearance* de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del hemograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Tecnica TUTEUN S.A.C.I.F.I.A.

13

Página 106 de 122



La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento se recomienda la interrupción de Fingolimod.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Además, se sabe que el receptor sobre el que actúa Fingolimod (S1P) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Hay 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 (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Debido a la posibilidad de que pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod en mujeres en edad fértil, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo, y se les debe advertir del riesgo grave potencial en el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos. 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.

Fertilidad

Los dados de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron, en varias especies, el sistema linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis ≥ 0,15 mg/kg en un estudio de 2 años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de Fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfoma maligno a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En los estudios en animales Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico.

Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de esperma/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. A esta dosis la exposición al fármaco en ratas fue similar a la observada en pacientes a la dosis terapéutica (0,5 mg). Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes incluyeron tronco arterioso común y defecto del tabique ventricular. El potencial teratogénico en conejas no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg y superiores se observó un aumento de la mortalidad embriofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis fue similar a la observada en paga en

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

APODERADO

Farm. Jorgelina Farini Co-Directora Teanica Página 107 de 1221 F.I.A.



En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales juveniles

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas juveniles mostraron efectos leves en la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetitivas con hemocianina de la lapa californiana (KLH), los cuales no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de Fingolimod en animales juveniles fueron comparables a aquellos observados en ratas adultas a dosis similares, con la excepción de los cambios en la densidad mineral ósea y el deterioro neuroconductual (respuesta auditiva de sobresalto reducida) observados en animales juveniles a dosis ≥ 1,5 mg/kg y la ausencia de hipertrofia de músculo liso en los pulmones de ratas juveniles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas 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 (ver *ADVERTENCIAS*).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los Estudios 1 y 2 con Fingolimod 0,5 mg, y las procedentes de la experiencia poscomercialización mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$) a <1/100); rara ($\geq 1/10.000$) a <1/10.000); muy rara (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente:	Gripe
	Sinusitis
Frecuente:	Bronquitis
	Infecciones por virus herpes zoster
	Tiña versicolor
Poco frecuente:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**
	Infecciones criptocóccicas**
Neoplasias benignas, malignas y r	no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
Frecuente:	Carcinoma de células basales
Poco frecuente:	Melanoma maligno****
Rara:	Linfoma***
	Carcinoma de células escamosas****
Muy rara:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel***
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia
	Bloqueo auriculoventricular
Muy rara:	Inversión de la onda T***
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Dolor de cabeza
Frecuente:	Mareo IF-2019-91519053-APN-DGA#ANM

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 108 de 122



	Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea
Poco frecuente:	Náuseas***
Trastornos generales y alteracion	es en el lugar de administración
Frecuente:	Astenia
Trastornos musculoesqueléticos y	del tejido conjuntivo
Muy frecuente:	Dolor de espalda
Frecuente:	Mialgia
	Artralgia
Trastornos de la piel y del tejido s	ubcutáneo
Frecuente:	Eczema
	Alopecia
	Prurito
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, GGT, AST)
Frecuente:	Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuente:	Disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos respiratorios, torácicos	y mediastínicos
Muy frecuente:	Tos
Frecuente:	Disnea
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Poco frecuente:	Edema macular
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipertensión
Trastornos de la sangre y del siste	ma linfático
Frecuente:	Linfopenia
	Leucopenia
Poco frecuente:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Edema periférico***
Trastornos del sistema inmunológ	ico
Frecuencia no conocida:	Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
Trastornos psiquiátricos	
	Depresión
Frecuente:	

- * No notificado en los Estudios 1, 2 ni 3. La frecuencia se basa en una exposición estimada a Fingolimod de 10.000 pacientes en el total de estudios.
- **En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).
- *** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía.
- **** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a Fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los estudios clínicos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios clínicos de Esclerosis Múltiple la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directo al Jecnica TUTEUR S. C.I.F.I.A. Página 109 de 122

16

ALBERTO BARROS APODERADO



infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo.

Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej., VZV, JCV que causa Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus hérpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

Se ha notificado infección por el HPV incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a HPV durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el HPV antes del inicio del tratamiento con Fingolimod. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los 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 fue evaluado.

La incidencia de edema macular es superior en pacientes con Esclerosis Múltiple 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 (ver **ADVERTENCIAS**). 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 puede asociarse con retraso de la conducción auriculoventricular. En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las primeras 6 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 lpm con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes adultos que recibieron Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue en general asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver *ADVERTENCIAS* y *ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple en adultos, en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los del grupo placebo, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes adultos con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el período de monitoreo de 6 horas después de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio, que resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anormalidades en la conducción observadas tanto en los estudios clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, a uno que recibía Fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Durante la experiencia poscomercialización, ha habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 110 de 122 A.C.I.F.I.A.

17

ALBERTO BARROS



sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Fingolimod es incierta.

Presión arterial

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de 3 mmHg de presión sistólica y 1 mmHg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod (ver ADVERTENCIAS).

Función hepática

En pacientes adultos con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod, se ha descripto incremento de las enzimas hepáticas. En estudios clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de ≥3 el LSN y de ≥5 el LSN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los estudios clínicos las elevaciones de las transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de ≥5 el LNS y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver PRECAUCIONES).

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron eventos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a Encefalomielitis Aguda Diseminada (EMAD).

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de Fingolimod en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis-dependiente leves en los valores del FEV1 y la 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 2,7% para Fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

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).

Linfomas

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia poscomercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a Virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma (por células B y células T) fue mayor en los estudios clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia poscomercialización, incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (micosis fungoide).

Síndrome Hemofagocítico

Se han notificado casos muy raros de Síndrome Hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con Fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descripto asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

Información para profesionales médicos

El producto MOGIBE® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso de producto de acuerdo a las TUTEUR SAC.I.F.I.A. recomendaciones de Tuteur. IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS elina Ferrini Página 111 de 122 Tecnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A



SOBREDOSIFICACIÓN

En voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 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 al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardíaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras de 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de Fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento (ver *ADVERTENCIAS*). Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, y aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que resolvieron espontáneamente (ver *ADVERTENCIAS* y *REACCIONES ADVERSAS*).

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Fingolimod por primera vez, es importante monitorearlo con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm en adultos, o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un QTc ≥500 mseg, el monitoreo se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas alteraciones. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar el monitoreo incluyendo la monitoreo durante toda la noche.

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

MOGIBE®/FINGOLIMOD 0,5 mg: Envase conteniendo 14, 28, 30, 56 o 280 cápsulas duras, siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en el envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 57.942

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-91519053 APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgellna Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Ancau
Número:
Referencia: EX-2019-67368736- TUTEUR - Prospectos - Certificado N57942
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.30 15:17:33 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MOGIBE® FINGOLIMOD 0,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta Industria Argentina

Lea esta guía de MOGIBE® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nueva mente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es MOGIBE® y para qué se utiliza?

¿Qué es MOGIBE®?

MOGIBE® pertenece a una clase de medicamentos conocidos como moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1-P). El principio activo de MOGIBE® es Fingolimod.

¿Para qué se utiliza MOGIBE®?

MOGIBE® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza en adultos para tratar la Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EM) que cursa con brotes, particularmente en:

- Pacientes que no responden al tratamiento para la EM.
- Pacientes que rápidamente desarrollan EM grave.

MOGIBE® se administra en forma de cápsulas.

MOGIBE® no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

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

Los pacientes con EM experimentan brotes repetidos de síntomas del SNC que son un reflejo de la inflamación. Estos brotes suelen denominarse ataques, crisis, recaídas o recidivas. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de 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 pueden permanecer.

¿Cómo funciona MOGIBE®?

MOGIBE® ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos (linfocitos) para movilizarse libremente dentro del organismo y evitar que las

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina F**errini** Co-Directora Técnica Página 113 de 122 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



células responsables de la inflamación lleguen al cerebro y la médula espinal. Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la Esclerosis Múltiple. **MOGIBE®** también reduce la respuesta inmunitaria de su organismo Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de **MOGIBE®** y la razón por la que se le recetó consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar MOGIBE®?

No tome MOGIBE®:

- 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 o crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- Si tiene un cáncer activo.
- Si tiene problemas hepáticos graves.
- Si en los últimos 6 meses ha tenido un infarto, angina de pecho, accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- Si tiene alteraciones del ritmo cardíaco (arritmia), incluyendo pacientes en los cuales el electrocardiograma (ECG) muestra prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con MOGIBE®.
- Si está tomando o ha tomado recientemente **medicamentos para alteraciones del ritmo cardíaco** como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- Si es alérgico a Fingolimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver sección 7).
 Si presenta cualquiera de estas situaciones informe a su médico antes de tomar MOGIBE®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **MOGIBE®**:

- Si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).
- Si le han dicho que tiene un electrocardiograma anormal.
- Si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (por ejemplo, mareo, náuseas o palpitaciones).
- Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardíaco (tales como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- Si tiene antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope).
- Si tiene pensado vacunarse.
- Si nunca ha tenido varicela.
- Si tiene o ha tenido trastornos u otros signos de inflamación en una zona del ojo llamada mácula del fondo del ojo (edema macular, ver más adelante) inflamación o infección del ojo (uveítis) o si tiene diabetes (que puede causarle problemas en los ojos).
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si tiene presión arterial alta que no puede ser controlada con medicamentos.
- Si tiene problemas pulmonares graves o "tos del fumador".

Si presenta cualquiera de estas situaciones informe a su médico antes de tomar **MOGIBE®**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latidos del corazón irregulares

Al inicio del tratamiento, *MOGIBE®* 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 baje. Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata. *MOGIBE®* 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

APODERADO

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgeiina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 114 de 122



Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, con controles del pulso y la presión arterial cada hora, después de tomar la primera dosis de *MOGIBE®*, para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Le deberán hacer un electrocardiograma antes de la primera dosis de *MOGIBE®* y tras el período de monitoreo de 6 horas. Su médico podrá monitorear de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del período de 6 horas tiene un ritmo cardíaco muy lento, o si su electrocardiograma es anormal, necesitará ser monitoreado durante un período más extenso (como mínimo 2 horas más y posiblemente durante la noche, hasta que esto se haya resuelto). Lo mismo puede aplicar si está reiniciando *MOGIBE®* tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomando *MOGIBE®* antes de la pausa.

Si tiene alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones en el electrocardiograma es anómalo, o enfermedad o insuficiencia cardíaca, puede que **MOGIBE®** no sea adecuado para usted.

Si ha sufrido desmayos repentinos en el pasado o disminución del ritmo cardíaco, puede que **MOGIBE®** no sea apropiado para usted. Será evaluado por un cardiólogo que le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con **MOGIBE®**, incluyendo el monitoreo durante la noche.

Si está tomando otros medicamentos que pueden enlentecer la frecuencia cardíaca, puede que **MOGIBE®** no sea adecuado para usted. Es necesario que un cardiólogo evalúe, y sea quien valore, si puede cambiar a medicamentos alternativos que no disminuyan el ritmo cardíaco para permitir el tratamiento con **MOGIBE®**. Si el cambio no es posible, el cardiólogo le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con **MOGIBE®**, incluyendo el monitoreo durante la noche.

Si nunca ha tenido varicela

Si no ha tenido varicela, su médico comprobará su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicelazóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con **MOGIBE®** tenga que vacunarse. Si así fuera, su médico retrasará un mes el inicio del tratamiento con **MOGIBE®** una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones

MOGIBE® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente los linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con MOGIBE® (y hasta dos meses después de discontinuarlo) puede contraer infecciones con mayor facilidad, o que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, síntomas parecidos a la gripe o dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (los cuales pueden deberse a una meningitis causada hongos), contacte inmediatamente a su médico porque puede ser grave y mortal. Si cree que su EM está empeorando (por ejemplo, debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo informe a su médico inmediatamente porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (HPV) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a HPV, en pacientes tratados con **MOGIBE®**. Su médico valorará si necesita vacunarse contra el HPV antes de iniciar el tratamiento. Si es mujer, su médico también le recomendará realizar revisiones del VPH.

Edema macular

Antes de iniciar el tratamiento con **MOGIBE®**, el médico podría derivarlo al oftalmólogo para una evaluación de los ojos si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en una zona del ojo llamada mácula del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

APODERADO

IF-2019-91519053-ARN-DGA#ANMAT

Página 115 de 122

Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTFURS A.C.I.F.I.A.



Después de iniciar el tratamiento con **MOGIBE®**, el médico podría solicitar que le realicen una exploración de los ojos al cabo de 3 o 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. **MOGIBE®** puede producir inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con **MOGIBE®**.

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 le solicitará controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consulte con su médico antes de continuar el tratamiento con MOGIBE®.

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 graves, no debe tomar **MOGIBE®**. **MOGIBE®** puede afectar la función hepática. Es probable que usted no tenga síntomas, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, orina oscura o tiene náuseas y vómitos sin causa aparente, **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 están alterados.

Presión arterial alta

Como **MOGIBE®** produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico le pedirá que controle su presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares

MOGIBE® tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo

Se espera que se reduzcan la cantidad de glóbulos blancos en la sangre como efecto de **MOGIBE®**. Los valores generalmente se normalizan durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que realizarse análisis de sangre, informe al médico que está tomando **MOGIBE®**. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Raramente se ha descrito una condición denominada Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes con EM tratados con *MOGIBE®*. Los síntomas incluyen dolor de cabeza intenso de inicio repentino, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con *MOGIBE®* porque puede ser grave.

Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

APODERADO

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Página 116 de 122



Cáncer de piel

En pacientes con EM tratados con **MOGIBE®** se notificaron casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (por ejemplo, nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (por ejemplo, lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con **MOGIBE®**, se requiere un examen de la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con **MOGIBE®**. Si aparece algún problema en la piel, su médico podría derivarlo a un dermatólogo.

Exposición al sol y protección frente al sol

Fingolimod debilita su sistema inmune, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:

- Uso de ropa con protección adecuada.
- Aplicación con regularidad de protector solar con un índice alto de protección UV.

Lesiones del cerebro inusuales asociadas a brotes de la EM

Se han notificado casos raros de lesiones grandes e inusuales en el cerebro asociadas a brotes de la EM en pacientes tratados con **MOGIBE®**. En el caso de brotes graves, su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar de tomar **MOGIBE®**.

Cambio de otros tratamientos a MOGIBE®

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatirámero o dimetilfumarato a **MOGIBE®** si no existen alteraciones clínicas o de laboratorio causadas por el tratamiento previo. Después de interrumpir natalizumab podría tener que esperar 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con **MOGIBE®**. Para cambiar de teriflunomida, su médico podría esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si ha sido tratado con alemtuzumab, es necesario una evaluación minuciosa y comentarlo con su médico para decidir si **MOGIBE®** es adecuado para usted.

Uso de otros medicamentos y MOGIBE®

Si usted está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro de los siguientes medicamentos, dígaselo a su médico:

- Medicamentos para alteraciones del ritmo cardíaco (antiarrítmicos), como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol. Si usted toma tales medicamentos, no debe usar *MOGIBE*® debido a un posible efecto aditivo en la alteración en el ritmo.
- Medicamentos que disminuyen los latidos del corazón como atenolol (denominado betabloqueador o betabloqueante). El uso de MOGIBE® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días de tratamiento con MOGIBE®.
- Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmune, incluidos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la EM, como β-interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, dimetilfumarato, teriflunomida, o alentuzumab debido a que podría intensificar el efecto sobre el sistema inmune.
- Corticoides debido a un efecto aditivo sobre el sistema inmune.
- Vacunas. Si usted necesita recibir una vacuna consulte con su médico. Durante el tratamiento con *MOGIBE* y hasta dos meses después de su finalización, la administración de ciertas vacunas elaboradas con virus vivos (vacunas vivas atenuadas), puede provocar las mismas infecciones que esas mismas vacunas deberían evitar, y es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado. Consulte a su médico.

TUTEUR S.A.C.I.FI.A.

ALBERTO BARROS

Farm. Jorgeilna Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

_



Otros medicamentos:

- inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
- carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción del efecto de MOGIBE®).

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, infórmeselo a su médico, incluso si los ha comprado sin receta.

Toma de MOGIBE® con alimentos y bebidas

MOGIBE® puede tomarse con o sin alimentos.

Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)

La experiencia en **MOGIBE®** en pacientes ancianos es limitada. Ante cualquier duda, consulte con su médico.

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con *MOGIBE®* su médico le podría pedir una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con *MOGIBE®* y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con su médico acerca de los riesgos asociados al uso de *MOGIBE®* durante el embarazo y la lactancia, y de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento y en los dos meses posteriores al mismo.

Si está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si queda embarazada durante el tratamiento con *MOGIBE®*, 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 MOGIBE® no deberá amamantar. MOGIBE® pasa a la leche materna y existe riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves. Si está en tratamiento con **MOGIBE®**, consulte a su médico antes de amamantar a su bebé.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento, si usted está embarazada o en período de lactancia.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **MOGIBE®** pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en observación en el consultorio u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de **MOGIBE®**. Durante y después de este período su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. ¿Cómo utilizar MOGIBE®?

El tratamiento con **MOGIBE®** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Tome MOGIBE® como su médico le indicó. No exceda la dosis recomendada.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo con él.

Tome **MOGIBE®** una vez al día con un vaso de agua. Las cápsulas de **MOGIBE®** se deben tragar intactas, sin abrirlas. Puede tomar **MOGIBE®** con o sin alimentos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS APODERADO)

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 118 de 122



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

No deie de tomar **MOGIBE®** ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con MOGIBE®, consulte a su médico.

Si toma más MOGIBE® del que debe

Si tomó varias cápsulas de **MOGIBE®** a la vez, o si ha tomado una primera dosis por error, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar MOGIBE®

No duplique la dosis para compensar la olvidada.

Si ha estado tomando **MOGIBE®** durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero contacte de inmediato a su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerlo bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando **MOGIBE®** durante al menos 1 mes e interrumpe el tratamiento durante más de 2 semanas, contacte de inmediato a su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerlo bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si ha interrumpido el tratamiento por un período de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis como lo tenía previsto.

Si interrumpe el tratamiento con MOGIBE®

No deje de tomar MOGIBE® ni cambie la dosis sin comentarlo antes con su médico.

MOGIBE® permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de un tipo de glóbulos blancos de la sangre (linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descriptos en esta guía. Después de interrumpir el **MOGIBE®** podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento.

Si debe reanudar el tratamiento con **MOGIBE®** tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede producirse al inicio del tratamiento puede repetirse, por lo que será necesario un nuevo monitoreo. No reinicie el tratamiento con **MOGIBE®** después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin consultar a su médico.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con **MOGIBE®** y de qué modo.

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de MOGIBE®?

Al igual que todos los medicamentos, **MOGIBE®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tos con expectoración, dolor de pecho y fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- -Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo cardíaco irregular.
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.
- Se sabe que la población con Esclerosis Múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMATTI Co-Directora Tecnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 119 de 122



Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Neumonía, con síntomas como fiebre, tos, dificultad para respirar.
- -Edema macular (inflamación en la zona del ojo llamada mácula) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión (escotoma) en el centro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles.
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas.
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picazón, sangrar o ulcerarse.
- Convulsiones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Una enfermedad llamada Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático).
- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Alteraciones en el electrocardiograma (inversión de la onda T)
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano (sarcoma de Kaposi)

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

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picazón, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probables que aparezcan el día que comienza el tratamiento con **MOGIBE®**.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas pueden ser similares a los de un brote de la EM, y otros más difícil de advertir como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección fúngica), incluyendo la meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.

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

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

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

Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

8

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO



-Tos.

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- -Tiña, una infección por hongos en la piel (tiña versicolor).
- -Mareos.
- -Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña o jaqueca).
- -Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos).
- -Debilidad.
- -Sarpullido con picazón, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema).
- -Picazón en la piel.
- -Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre.
- -Pérdida de cabello.
- -Dificultad para respirar.
- -Depresión
- -Visión borrosa (ver información sobre edema macular
- -Hipertensión arterial (MOGIBE® puede producir un leve aumento de la presión arterial).
- -Dolor muscular.
- -Dolor en las articulaciones.

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- -Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos).
- -Humor depresivo.
- -Náuseas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

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

- Retención de líquido en extremidades

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con MOGIBE®

Si ha tomado varias cápsulas de **MOGIBE®** a la vez, o si ha tomado una primera dosis por error, informe a su médico inmediatamente.

Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, al menos durante las primeras 6 horas, realizar un ECG continuo (a tiempo real), y monitorearlo durante la noche y si aparece alguna alteración hasta la resolución de la misma.

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) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

APODERADO

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT Ferrini Farm. Jorgelina Ferrini Co-Directora Técnica TITEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 121 de 122



6. Conservación de MOGIBE®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

No utilice ningún envase que esté dañado o tiene signos de haber sido manipulado.

7. Información adicional de MOGIBE®

Composición de MOGIBE®

- El principio activo es Fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de Fingolimod (como clorhidrato).
- Los demás componentes son: Estearato de magnesio, Manitol, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de titanio, Azorrubina laca alumínica, Azul brillante y Gelatina.

Presentación de MOGIBE®

MOGIBE®/FINGOLIMOD 0,5 mg: Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 o 280* cápsulas duras (*siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario).

MOGIBE* se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-

2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o

llenar la ficha queestá en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. **CERTIFICADO N° 57.942**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente

en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

10

IF-2019-91519053-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Co-Directora Técnica Página 122 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Anexo
Número:
Referencia: EX-2019-67368736- TUTEUR - Inf. pacientes - Certificado N57942
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.30 15:17:04 -03:00