



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0342**

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023360-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

07  
-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 0342

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5  
-  
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 0342

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IVAX 0712 y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por IVAX ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0 3 4 2**

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

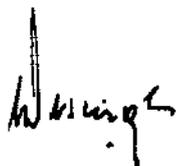
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-023360-11-0

DISPOSICIÓN N°: **0 3 4 2**



  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0342**

Nombre comercial: IVAX 0712

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Juan Jose Castelli 6701, Munro, Provincia de Buenos Aires

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: IVAX 0712.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: Fingolimod está Indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente (o recidivante), para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Concentración/es: 0.5 mg de FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO).





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.5 mg (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, MANITOL 48.94 mg. CAPSULA DURA DE GELATINA: DIOXIDO DE TITANIO 2.9079 %, GELATINA C.S.P. 100 %.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-ACLAR CRISTAL/AL.

Presentación: 14, 28 y 500 cápsulas duras, siendo la ultima presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 14, 28 y 500 cápsulas duras, siendo la ultima presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **0342**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0342**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.







## PROYECTO DE PROSPECTO

**IVAX 0712**  
**FINGOLIMOD**  
Cápsulas 0,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

### FORMULA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod Clorhidrato *	0,56 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

\* Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

Cada cápsula dura de gelatina contiene:

Dióxido de Titanio 2,9079%  
Gelatina c.s.p. 100 %

### ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

### INDICACIONES

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

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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

#### *Efectos farmacodinámicos*

##### *Sistema inmune*

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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula en los órganos linfoides no resulta afectada por 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 alcanzando un valor que resulta aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

#### *Frecuencia y ritmo cardíacos*

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado alteraciones del ritmo como fibrilación/aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

#### *Función pulmonar*

El tratamiento con una única dosis 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 volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espirometría (VEF<sub>1</sub>) y el flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod superiores a 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente en la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, ó 5 mg de Fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

#### *Propiedades farmacocinéticas*

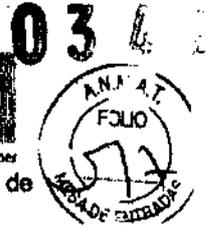
Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con EM. El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod fosfato.

**Absorción:** La absorción de Fingolimod es lenta (T<sub>max</sub> de 12-16 horas) y considerable ( $\geq 85\%$ ). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) o la exposición (ABC) de Fingolimod, por consiguiente Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

**Distribución:** Fingolimod se distribuye de manera importante en los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. Fingolimod fosfato tiene una captación menor al 17% en otras células sanguíneas. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas ( $>99\%$ ). Fingolimod se

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente  $1.200 \pm 260$  litros.

**Biotransformación:** La biotransformación de Fingolimod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente mediada por la isoenzima citocromo P450 4F2 y la posterior degradación de tipo de ácidos grasos a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. Fingolimod se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 humano con una contribución menor de CYP 2D6, 2E1, 3A4, y 4F12. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden alterar la exposición al Fingolimod o Fingolimod-fosfato. La participación de varias isoenzimas CYP en la oxidación del Fingolimod sugiere que el metabolismo del fármaco no quedaría sujeto a una inhibición sustancial ante la presencia de un inhibidor de una isoenzima CYP específica única. Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23%), Fingolimod fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%)).

**Eliminación:** El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es  $6,3 \pm 2,3$  l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ( $T_{1/2}$ ) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días. Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis después de dosis múltiples de 0,5 mg a 1,25 mg una vez al día.

#### **Poblaciones especiales**

**Género y raza:** Las farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico.

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

**Disfunción hepática:** En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la  $C_{max}$  de Fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó en un 12%, 44%, y 103%, respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la  $C_{max}$  de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Aprobado

0342



Group Member



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

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

**Población pediátrica:** No se conocen adecuadamente los datos farmacocinéticos de Fingolimod en la población pediátrica.

#### *Interacciones farmacocinéticas*

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

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

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

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

**Ciclosporina:** La farmacocinética de una única dosis de Fingolimod no se alteró al ser co-administrada con ciclosporina en estado estable, ni la farmacocinética en estado estable de la ciclosporina se alteró por Fingolimod. Estos datos indican que es poco probable que Fingolimod reduzca la eliminación de los

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



fármacos que son principalmente eliminados por CYP3A4, y muestran que la potente inhibición de transportadores MDR1, MRP2, y OATP-C no tiene influencia en la disposición del Fingolimod.

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

#### *Análisis de la farmacocinética en la población*

La evaluación farmacocinética realizada en la población de pacientes con EM no brindó pruebas de un efecto importante de fluoxetina y paroxetina (fuertes inhibidores de CYP2D6) y carbamazepina (potente inductor enzimático) sobre las concentraciones previas de Fingolimod o Fingolimod-fosfato. Asimismo, las siguientes sustancias que comúnmente se recetan juntas, no tuvieron un efecto clínicamente relevante (<20%) sobre las concentraciones de Fingolimod o Fingolimod-fosfato previas a la dosis: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinil, amitriptilina, pregabalina y corticosteroides.

#### **POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. La dosis recomendada de Fingolimod es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg se relacionan con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio terapéutico adicional. Fingolimod puede tomarse indistintamente con los alimentos o durante los intervalos entre las comidas.

#### *Monitoreo de la primera dosis*

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

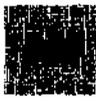
La primera dosis de Fingolimod se debe administrar en un medio en el que los recursos para detectar y tratar adecuadamente la bradicardia sintomática se encuentren disponibles. A fin de evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de Fingolimod, todos los pacientes deben ser observados durante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

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

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis es <45 latidos por minuto (lpm).
- La frecuencia cardíaca registrada 6 horas después de la dosis está en el valor más bajo posterior a la administración de la dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico sobre el corazón podría no haber ocurrido aún).
- El ECG de 6 horas después de la dosis muestra la aparición de un nuevo bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o el agravamiento de un bloqueo AV o un intervalo QTc  $\geq 500$  ms.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Aptorizado



- La ocurrencia en cualquier momento de un bloqueo AV de segundo grado nuevo o cualquier bloqueo AV de tercer grado.
- Quienes tienen ciertos trastornos preexistentes y que no puedan tolerar bien la bradicardia.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca o conducción atrioventricular.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardíaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.

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

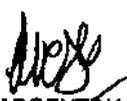
Si un paciente requiere una intervención farmacológica en razón de la bradicardia sintomática, debe instituirse el monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche en un centro médico, y la misma estrategia de supervisión de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Los pacientes con ciertas condiciones preexistentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinoauricular, hipertensión no controlada) podrían no tolerar la bradicardia inducida por Fingolimod, o experimentar alteraciones graves del ritmo cardíaco después de la primera dosis de Fingolimod. Antes del tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado, y en caso de tratarse con Fingolimod, este especialista debe determinar el monitoreo más apropiado con, al menos, control ECG continuo durante la noche en un centro médico después de la primera dosis. Fingolimod está contraindicado en pacientes que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).

Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución del ritmo cardíaco y puede prolongar el intervalo QT, antes de la administración o durante la observación de 8 horas, los pacientes que presenten un intervalo QTc prolongado (>450 ms para las personas de sexo masculino, >470 ms en el caso de personas de sexo femenino), o que se encuentran en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, prolongación congénita del intervalo QT), o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en un centro médico (ver Interacciones farmacológicas).

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

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



0342



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

Los datos clínicos indican que los efectos de Fingolimod sobre la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque efectos más leves sobre la frecuencia cardíaca pueden persistir durante un promedio de 2-4 semanas luego del inicio de la terapia, al cabo de las cuales el ritmo cardíaco generalmente regresa a los valores basales. Los médicos deben permanecer alertas frente a los informes de los pacientes acerca de síntomas cardíacos.

**Reinicio de la terapia con Fingolimod luego de su discontinuación**

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

**Población de edad avanzada**

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

**Alteración de la función renal**

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

**Alteración de la función hepática**

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

**Pacientes diabéticos**

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

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños y adolescentes de hasta 18 años.

**CONTRAINDICACIONES**

Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III/IV que haya requerido hospitalización.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



0342



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

Intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms.

Tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III.

Síndrome de inmunodeficiencia conocido.

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

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

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

Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### **Bradiarritmia y alteraciones en la conducción cardíaca**

En razón del riesgo de bradiarritmia y de bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Fingolimod (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION).

#### **Bradiarritmia**

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

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

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

En caso de ocurrencia de síntomas relacionados con bradiarritmia posteriores a la administración, debe iniciarse el manejo clínico apropiado y deberá continuar el control hasta que los síntomas hayan resuelto. En el caso de que un paciente

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA SOLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



requiera una intervención farmacológica durante el seguimiento tras la primera dosis, debe realizarse un monitoreo durante la noche en un centro médico.

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

En razón de que una bradicardia significativa inducida por Fingolimod puede ser mal tolerada en pacientes con ciertas condiciones pre-existentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinoauricular, hipertensión no controlada) o provocar Fingolimod en ellos, luego de la primera dosis, alteraciones graves del ritmo cardíaco, antes del tratamiento con Fingolimod estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado. En estos pacientes, si se valora que los beneficios anticipados superan los riesgos potenciales derivados del tratamiento, el médico responsable de dicha evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado incluyendo, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Monitoreo de la primera dosis). Debido al riesgo de alteraciones graves en el ritmo cardíaco, Fingolimod está contraindicado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o de grado superior, o enfermedad del seno coronario, al menos que el paciente cuente con un marcapasos funcional, y en pacientes con intervalo QTc ≥500 ms, o que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Los fármacos antiarrítmicos clase Ia y III han sido asociado con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Debido a que el comienzo del tratamiento con Fingolimod reduce la frecuencia cardíaca, Fingolimod está contraindicado en pacientes que utilizan estos medicamentos. (ver CONTRAINDICACIONES).

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina), y el inicio de la terapia con Fingolimod en pacientes tratados con estos medicamentos puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco. Si se considera en estos pacientes la utilización de Fingolimod, la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, dicho especialista establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Interacciones farmacológicas).

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

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

#### *Bloqueo atrioventricular (Bloqueo AV)*

El comienzo del tratamiento con Fingolimod se ha asociado con retraso de la conducción AV. En ensayos clínicos controlados, se informaron reacciones adversas consistentes en bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG) después de la primera dosis en el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg, pero no en los pacientes con placebo. En el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg también se identificó bloqueo AV de segundo grado después de la primera dosis, pero en ningún paciente con placebo. En un estudio de 698 pacientes con datos de control obtenidos del monitoreo Holter de 24 horas después de la primera dosis (n=351 con Fingolimod 0,5 mg y n=347 con placebo), se reportó bloqueo AV de segundo grado, generalmente tipo Mobitz I (Wenckebach) y/o II, en el 3,7% (n=13) de los pacientes que recibieron Fingolimod y en el 2% (n=7) de los pacientes con placebo. Las anomalías en la conducción fueron generalmente pasajeras y asintomáticas, y se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento aunque ocasionalmente requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol. Un paciente desarrolló síncope y bloqueo de AV completo después de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg (una dosis superior a la recomendada) en un estudio no controlado.

#### *Intervalo QT*

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

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Acreditado



hipokalemia, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalol).

#### *Experiencia post-comercialización*

En el escenario post-comercialización, bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con ritmo de escape de la unión han sido observados durante el período de observación de 6 horas luego de la administración de la primera dosis de Fingolimod. Eventos aislados de tardía aparición, incluyendo asistolia transitoria y muerte sin causa aparente, han ocurrido dentro de las 24 horas luego de la toma de la primera dosis de Fingolimod. Estos eventos ocurrieron en presencia de medicaciones concomitantes y/o enfermedad pre-existente, por lo que la relación con Fingolimod es incierta. También han sido reportados casos de síncope luego de la primera dosis de Fingolimod.

**Los pacientes no deben dejar de tomar Fingolimod sin antes consultar con su médico. Deben comunicarse con su médico y buscar atención inmediata si tienen mareos, cansancio, frecuencia cardíaca irregular o palpitaciones, todos indicios de que la frecuencia cardíaca está disminuyendo.**

#### *Reinicio de la terapia con Fingolimod luego de su discontinuación*

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

#### *Infecciones*

Un efecto farmacodinámico central de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo reciente (dentro de un período de 6 meses previo al inicio de la terapia). Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica, así como cuando existan signos de infección. En los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$ .

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe hacerse una determinación de anticuerpos para el virus varicela zoster (VZV) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VZV. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, en quienes el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir el efecto protector pleno de la vacunación. Dos pacientes murieron por infección herpética durante los estudios controlados con Fingolimod. En ambos casos los pacientes estaban recibiendo una dosis de Fingolimod (1,25 mg) superior a la recomendada para el tratamiento de la EM (0,5 mg) y recibieron altas dosis de terapia corticosteroide por supuesta recaída de EM. No ocurrieron muertes debidas a infecciones virales en pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg en base a datos precomercialización.

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



Group Member



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

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema Inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. Los pacientes que presentan síntomas de infección durante el tratamiento deben ser sometidos a un diagnóstico certero y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod, evaluando la relación riesgo-beneficio antes de reiniciar el tratamiento. La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este período. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección durante el tratamiento con Fingolimod y hasta 2 meses después de la discontinuación del mismo.

#### **Edema macular**

Se ha notificado edema macular, con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento en el 0,4% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. Algunos pacientes presentan visión borrosa o una disminución en la agudeza visual, pero otros pueden no presentar síntomas y se les diagnostica edema macular en un examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejora o se resuelve después de la interrupción del fármaco, pero algunos pacientes tuvieron una pérdida residual de agudeza visual después de la resolución del edema macular. Igualmente se recomienda una evaluación oftalmológica basal y a los 3-4 meses después de iniciado el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento se les debe realizar una evaluación del fondo del ojo incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. La incidencia de edema macular también se incrementa en pacientes con EM y con historial de uveítis. En la experiencia combinada con todas las dosis de Fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente 20% en pacientes con historial de uveítis contra 0,6% en aquellos sin historial de uveítis. Se recomienda que los pacientes con EM que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, sean sometidos a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y también durante el tratamiento de manera regular. No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

#### **Función hepática**

Durante los ensayos clínicos, el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de las transaminasas hepáticas con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. La mayor parte de estos incrementos se produjo en un plazo de 3 a 4 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad aproximadamente 2 meses

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



después de la discontinuación de Fingolimod. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (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. Un hepatograma con niveles de transaminasas y bilirubina recientes (por ejemplo de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas deben controlarse al cumplirse 1, 3 y 6 meses de tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirubina sérica y de la 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 debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas, y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de la exclusión de otra causa de daño hepático, y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

#### **Interferencia con determinaciones serológicas**

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

#### **Efectos sobre la presión arterial**

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

#### **Efectos respiratorios**

Se han observado leveas disminuciones dosis-dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de la espirometría y en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que comenzaron en el primer mes de tratamiento con Fingolimod y permanecieron estables luego. En

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



Group Member



el mes 24 de tratamiento, la reducción desde el valor basal en el porcentaje de valores teóricos para VEF<sub>1</sub> fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg y 2% para placebo. Para DLCO, las reducciones en porcentaje de los valores teóricos al mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo. Los cambios en el VEF<sub>1</sub> parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la interrupción del fármaco. En estudios controlados efectuados en EM, se informó disnea en el 5% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes interrumpieron Fingolimod debido a disnea inexplicable durante los estudios de extensión no controlados. Fingolimod no ha sido evaluado en pacientes de EM y función respiratoria comprometida. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tratamiento previo con inmunosupresores**

Cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento con interferón o acetato de glatiramer a Fingolimod, no es necesario un período de lavado. Debido a la prolongada vida media del natalizumab y del mismo modo sus efectos sobre el sistema inmune, la exposición concomitante al Fingolimod podría acarrear efectos aditivos sobre el sistema inmune hasta los 2 a 3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con Fingolimod fuera iniciado inmediatamente. Por consiguiente, se requiere precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento con natalizumab a Fingolimod. Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Fingolimod para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

**Interrupción del tratamiento**

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

**Interacciones farmacológicas**

**Tratamientos antineoplásicos, Inmunosupresores o Inmunomoduladores**

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

**Vacunación**

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

**Sustancias inductoras de bradicardia**

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol en un ensayo de interacción en voluntarios

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. Durante el inicio del tratamiento con Fingolimod en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debe tenerse cautela debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que están tratados con fármacos que disminuyen el ritmo cardíaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con Fingolimod.

*Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod*

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

*Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias*

Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metabolizan mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etilniletrodiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo no se espera que Fingolimod tenga un efecto sobre su exposición. Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición al Fingolimod y Fingolimod fosfato.

**Embarazo y lactancia. Fertilidad.**

*Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres*

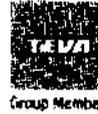
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe advertirse a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial para el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod. Como la eliminación de Fingolimod del organismo se extiende aproximadamente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

*Embarazo*

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

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



### Lactancia

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

### Fertilidad

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

### Efectos sobre la capacidad para conducir 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.

### Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (peso incrementado, 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) en varias especies, y solo en ratas los vasos sanguíneos (vasculopatía), en dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg. En un bioensayo en ratas de dos años de duración y con 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 (ABC) 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 en la incidencia de linfoma maligno en dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 8 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg. Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico en los estudios en animales. Fingolimod no tuvo efecto en el recuento/movilidad del espermatozoides o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), lo que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o superiores. 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, en dosis de 1,5 mg/kg y superiores, se observó un aumento de la mortalidad embrionofetal, y en dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. 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. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado





**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuentes: Dolor de cabeza  
Frecuentes: Mareo  
Parestesia  
Migraña

**Trastornos oculares:**

Frecuentes: Visión borrosa  
Dolor ocular  
Poco frecuentes: Edema macular

**Trastornos cardiacos:**

Frecuentes: Bradicardia  
Bloqueo auriculoventricular

**Trastornos vasculares:**

Frecuentes: Hipertensión

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Muy frecuentes: Tos  
Frecuentes: Disnea

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: Diarrea

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Frecuentes: Eczema  
Alopecia  
Prurito

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Muy frecuentes: Dolor de espalda

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Frecuentes: Astenia

**Exploraciones complementarias:**

Muy frecuentes: Incremento de alanina transaminasa (ALT)  
Frecuentes: Incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT)  
Incremento de enzimas hepáticas  
Resultados anormales en las pruebas de función hepática  
Incremento de triglicéridos sanguíneos  
Disminución de peso  
Poco frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

*Infecciones*

En los ensayos clínicos efectuados en EM, la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, neumonía, comparado con placebo. A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes debidas a infección por herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente en quien el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de EM.

#### *Edema macular*

En los ensayos clínicos en EM, el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. En algunos pacientes se manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros la lesión fue asintomática y se diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es más elevada en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus, una enfermedad que asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal en los que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

#### *Bradiparitmia*

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

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

#### *Presión arterial*

En los ensayos clínicos en EM, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio cercano a 2 mm de Hg de la presión sistólica y de casi 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado



0342

el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.

**Transaminasas hepáticas**

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

**Alteraciones del sistema nervioso**

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

**Eventos vasculares**

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

**Sistema respiratorio**

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

**Linfomas**

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

**Experiencia post-comercialización**

En el escenario post-comercialización, bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con ritmo de escape de la unión han sido observados durante el período de observación de 6 horas luego de la administración de la primera dosis de Fingolimod. Eventos aislados de tardía aparición, incluyendo asistolia transitoria y muerte sin causa aparente, han ocurrido dentro de las 24 horas luego de la toma de la primera dosis de Fingolimod. Estos eventos ocurrieron en presencia de medicaciones concomitantes y/o enfermedad pre-existente, por lo que la relación con Fingolimod es incierta. También han sido reportados casos de síncope luego de la primera dosis de Fingolimod.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



### **SOBREDOSIFICACION**

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con reactividad de la pequeña vía aérea. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción aurículoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo con hemodiálisis ni con plasmaféresis. No existe tratamiento específico en caso de sobredosificación. Frente a una sobredosis se deberá instituir tratamiento sintomático y medidas de soporte cardiovascular y respiratorio cuando se les requiera.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4982-8686/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-8648 / 4658-7777\*.

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 14, 28 y 500 cápsulas, siendo la última PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°  
IVAX Argentina S.A. – Sulpacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Fecha de la última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023360-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0342, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IVAX 0712

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Juan Jose Castelli 6701, Munro, Provincia de Buenos Aires

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

5





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: IVAX 0712.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente (o recidivante), para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Concentración/es: 0.5 mg de FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.5 mg (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, MANITOL 48.94 mg. CAPSULA DURA DE GELATINA: DIOXIDO DE TITANIO 2.9079 %, GELATINA C.S.P. 100 %.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC-ACLAR CRISTAL/AL.

Presentación: 14, 28 y 500 cápsulas duras, siendo la ultima presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 14, 28 y 500 cápsulas duras, siendo la ultima presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

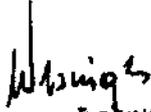
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

56998

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° \_\_\_\_\_, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 22 ENE 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0342**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

↳