



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

Disposición

Número: DI-2019-1137-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Enero de 2019

Referencia: 1-0047-0000-005556-18-0

VISTO el Expediente 1-0047-0000-005556-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada **LEBRINA / FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO)**, Forma farmacéutica y concentración: **CAPSULA DURA / 0,5 mg**, aprobada por Certificado N° 57.773.

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 N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. Y C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEBRINA / FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / 0,5 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-50889569-APN-DERM#ANMAT (PRIMARIO); el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-50889431-APN-DERM#ANMAT (SECUNDARIO); el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2018-50890023-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-50890213-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.773, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

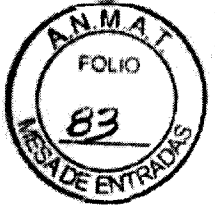
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005556-18-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.29 09:11:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517584
Date: 2019.01.29 09:11:48 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**LEBRINA
FINGOLIMOD 0,5 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI 569-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODEADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50889569-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 10 de Octubre de 2018

Referencia: 5556-18-0 rotulo primario lebrina.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.10.10 15:10:55 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.10.10 15:10:56 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

LEBRINA FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 28 cápsulas duras (4 blísters de 7 cápsulas duras).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod	0,5000 mg
(como fingolimod clorhidrato)	0,5600 mg)
Celulosa microcristalina	59,2900 mg
Almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500)	7,0000 mg
Talco	2,1000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3500 mg
Estearato de magnesio	0,7000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0359 mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	1,0357 mg
Gelatina	36,9285 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 57.773

ASOFARMA S.A. y C. 10889431-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BEATRIZ BERNICASA

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

Página 1 de 2

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mustandrea
APODERADA



LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A. - Elaborador).

Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L. - Elaborador alternativo).

Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C. - Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 28 cápsulas duras en 2 blísters de 14 cápsulas duras.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

42018450889431-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50889431-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 10 de Octubre de 2018

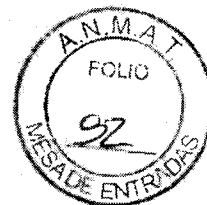
Referencia: 5556-18-0 rotulo secundario lebrina.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.10 15:10:40 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.10 15:10:41 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

LEBRINA FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod	0,5000 mg
(como fingolimod clorhidrato)	0,5600 mg)
Celulosa microcristalina	59,2900 mg
Almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500)	7,0000 mg
Talco	2,1000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3500 mg
Estearato de magnesio	0,7000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0359 mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	1,0357 mg
Gelatina	36,9285 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo.
Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Fingolimod se metaboliza mediante esfingosina quinasa al metabolito activo, fingolimod-fosfato. Fingolimod-fosfato es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, y se une con gran afinidad a los receptores 1, 3, 4 y 5 de esfingosina 1-fosfato. Fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los nódulos linfáticos, reduciendo la cantidad de linfocitos en la sangre periférica. Se desconoce el



mecanismo mediante el cual fingolimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero puede involucrar la reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

Farmacocinética:

Absorción: La $T_{máx}$ de fingolimod es de 12 – 16 horas. La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93%.

La ingesta de comida no altera la $C_{máx}$ o la exposición (AUC) de fingolimod o fingolimod-fosfato. Por lo tanto, LEBRINA puede tomarse sin consideración de las comidas.

Las concentraciones en sangre en estado estacionario se alcanzan dentro de 1 a 2 meses luego de la administración una vez por día y los niveles en estado estacionario son aproximadamente 10 veces mayores que con la dosis inicial.

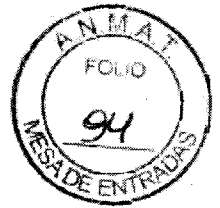
Distribución: Fingolimod se distribuye ampliamente (86 %) en los glóbulos rojos. Fingolimod-fosfato tiene una menor (< 17 %) captación en las células sanguíneas. Ambos tienen una unión a proteínas > 99,7 %. La unión a proteínas de fingolimod y fingolimod-fosfato no se ve alterada por insuficiencia renal o hepática.

Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos corporales con un volumen de distribución de alrededor de 1200 ± 260 l.

Metabolismo: La biotransformación de fingolimod ocurre por 3 vías principales: fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero (S) farmacológicamente activo de fingolimod-fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por el citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente otras isoenzimas CYP4F con posterior degradación de tipo ácido graso a metabolitos inactivos, y por formación de análogos de ceramida no polares farmacológicamente inactivos de fingolimod.

Los inhibidores o inductores de CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas CYP4F pueden alterar la exposición de fingolimod o fingolimod-fosfato. Los estudios *in vitro* en hepatocitos indicaron que CYP3A4 puede contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de una fuerte inducción de CYP3A4.

Luego de la administración oral única de [C^{14}] fingolimod, los principales componentes relacionados en sangre, a juzgar por su contribución al AUC hasta 816 horas después de la dosis de componentes totales radiomarcados, son fingolimod sin cambios (23,3%), fingolimod-fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos [metabolito de ácido carboxílico M3 (8,3%), metabolito de ceramida M29 (8,9%) y metabolito de ceramida M30 (7,3%)].



Eliminación: El clearance en sangre de fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y la vida media terminal aparente promedio ($t_{1/2}$) es de 6–9 días. Los niveles en sangre de fingolimod-fosfato disminuyen de forma paralela con aquellos de fingolimod en la fase terminal, arrojando vidas medias similares para ambos.

Luego de la administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina como metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan intactos en la orina, pero son los componentes principales en las heces, representando las cantidades de cada uno menos del 2,5 % de la dosis.

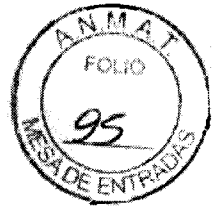
Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de fingolimod se incrementan en 32 % y 43 %, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de fingolimod-fosfato se incrementan en 25 % y 14 %, respectivamente, sin cambio en la vida media de eliminación aparente. Sobre la base de estos hallazgos, la dosis de fingolimod 0,5 mg es adecuada para el uso en pacientes con insuficiencia renal. La exposición sistémica de dos metabolitos (M2 y M3) se incrementa 3 y 13 veces, respectivamente. No se ha caracterizado por completo la toxicidad de estos metabolitos. No se ha realizado un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática: En individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, no se observó ningún cambio en la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod, pero el AUC se incrementó respectivamente en 12 %, 44 % y 103 %. En pacientes con insuficiencia hepática grave la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod-fosfato disminuyó un 22 % y el AUC no se modificó sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod-fosfato no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor (ver Advertencias). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Raza: Los efectos de la raza en la farmacocinética de fingolimod y fingolimod-fosfato no han podido ser evaluados en los estudios clínicos.

Sexo: El sexo no tiene influencia clínicamente significativa en la farmacocinética de fingolimod y fingolimod-fosfato.



Pacientes geriátricos: El mecanismo para la eliminación y los resultados de la farmacocinética de la población indican que el ajuste de dosis no sería necesario en los pacientes ancianos. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de LEBRINA es de 0,5 mg por vía oral una vez por día. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg están vinculadas a una mayor incidencia de reacciones adversas sin un beneficio adicional. LEBRINA se puede tomar con o sin alimentos.

Los pacientes que inician el tratamiento con LEBRINA y aquellos que reinician el tratamiento después de la interrupción por más de 14 días requieren el monitoreo de la primera dosis.

Control de la primera dosis

El inicio del tratamiento de LEBRINA tiene como resultado una disminución de la frecuencia cardiaca. Después de la primera dosis de LEBRINA, la disminución de la frecuencia cardiaca comienza en el lapso de una hora y el nadir del Día 1, en general aproximadamente dentro de las 6 horas, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

La primera dosis de LEBRINA debe administrarse en un entorno en el cual estén disponibles los recursos para manejar de forma apropiada la bradicardia sintomática. Para evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de fingolimod, se debe observar a todos los pacientes durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia mediante la medición del pulso y de la presión arterial cada hora. En todos los pacientes, se debe obtener un electrocardiograma (ECG) antes de la administración, y al final del período de observación.

Se debe establecer una observación adicional hasta que se resuelva el hallazgo en las siguientes situaciones:

- La frecuencia cardiaca a las 6 horas de la dosis es < 45 lpm.
- La frecuencia cardiaca a las 6 horas de la dosis se encuentra en el valor más bajo posterior a la dosis (indicando que el efecto farmacodinámico máximo en el corazón puede no haber ocurrido).
- El ECG a las 6 horas de la dosis muestra un bloqueo auriculoventricular (AV) de reciente diagnóstico de segundo grado o más.

ASOFARMA S.A. I. y C.
CLAUDIA BERNIZ BENÍ 2038-50890023-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
1999, Prof. 12802

ASOFARMA S.A. I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



En caso de que se produzca bradicardia sintomática posterior a la dosis, se debe iniciar un manejo apropiado, se debe realizar un monitoreo electrocardiográfico continuo, y prolongar la observación hasta que los síntomas se hayan resuelto.

En caso de que un paciente requiera intervención farmacológica para la bradicardia sintomática, se debe iniciar un monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche en una institución médica, y la estrategia de monitoreo de la primera dosis se debe repetir después de la segunda dosis de LEBRINA.

Los pacientes con enfermedades preexistentes (por ej. enfermedad cardíaca isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño grave no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinoauricular) pueden tolerar mal la bradicardia inducida por fingolimod, o experimentar alteraciones serias en el ritmo cardíaco después de la primera dosis. Antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA, un médico capacitado de forma adecuada debe realizar una evaluación cardíaca en estos pacientes y, si son tratados con fingolimod deben ser monitoreados durante la noche con un ECG continuo en una institución médica después de la primera dosis.

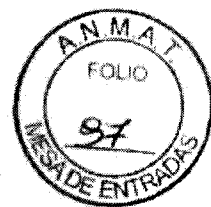
LEBRINA está contraindicado en pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron infarto de miocardio, angina inestable, ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió internación o insuficiencia cardíaca Clase III/IV.

Como el inicio del tratamiento con LEBRINA tiene como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, aquellos pacientes con un intervalo QTc prolongado (>450 msec. para los hombres, >470 msec. para las mujeres) previo a la administración o durante las 6 horas de observación, o que presentan un riesgo adicional de prolongación de QT (por ej. hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome del QT alargado congénito) o en tratamiento con fármacos que prolongan el QT con riesgo conocido de *Torsade de Pointes* (por ej. citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con un ECG continuo en una institución médica.

La experiencia con LEBRINA es limitada en pacientes bajo tratamiento con fármacos que retardan la frecuencia cardíaca o la conducción

21

ASOFARMA S.A. SIF-2018-50890023-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BEATRIZ BARRINCAUSA
Farmacóloga
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



auriculoventricular (por ej. betabloqueantes, bloqueantes del canal del calcio que reducen la frecuencia cardiaca tales como diltiazem, verapamilo, o digoxina). Como el inicio del tratamiento con LEBRINA también está vinculado a un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos fármacos durante el inicio de LEBRINA puede estar relacionado con bradicardia grave o bloqueo cardiaco. La posibilidad de cambiar el tratamiento por fármacos que no retardan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por el médico que prescribe estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA. Los pacientes que no pueden realizar un cambio deben tener un monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche después de la primera dosis.

Los datos clínicos indican que los efectos de LEBRINA en la frecuencia cardiaca son máximos después de la primera dosis, aunque pueden persistir efectos más leves en la frecuencia cardiaca durante 2 a 4 semanas, en promedio, después del inicio de la terapia, momento en el cual la frecuencia cardiaca generalmente regresa a valores basales. Los médicos deben continuar alertas a los informes de los pacientes sobre síntomas cardiacos.

Reinicio de la terapia después de la discontinuación

Si la terapia con LEBRINA se discontinúa por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, los efectos en la frecuencia cardiaca y en la conducción auriculoventricular (AV) pueden recurrir al reintroducir el tratamiento, y se deben aplicar las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que para la administración inicial.

Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción por 1 día o más.

Durante las semanas 3 y 4 de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de interrupción del tratamiento por más de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad observadas incluyen erupción cutánea, urticaria y angioedema al iniciar el tratamiento.
- Pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron infarto de miocardio, angina inestable, ACV, ataque isquémico transitorio

IF-2018-50890023-APN-DERM#ANMAT
AS. FARMACIA S.A. S.R.L.
CLAUDIA BEATRIZ MANCASA
Farma. Clínic
Directora Técnica
Mat. Práct.

ASOFARMA S.A. S.R.L.
Ma. Del Carmel Mastandrea
APODIADA



(AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requirió internación o insuficiencia cardiaca Clase III/IV.

- Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) tipo II de Mobitz de segundo o tercer grado o síndrome del nódulo sinoauricular, salvo que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Intervalo de QTc basal ≥ 500 mseg.
- Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III.

ADVERTENCIAS

Bradiarritmia y bloqueo aurículo-ventricular:

Debido al riesgo de bradicardia y bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con fingolimod (ver POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Reducción de la frecuencia cardiaca:

Luego de la primera dosis de fingolimod, la disminución de la frecuencia cardiaca comienza dentro de la hora. En el día 1, el descenso máximo de la frecuencia cardiaca se produce generalmente dentro de las 6 horas, y se recupera hacia las 8-10 horas posteriores a la dosis, aunque no a niveles basales. Debido a la variación diurna fisiológica, hay un segundo período de disminución de la frecuencia cardiaca dentro de las 24 horas de la primera dosis. En algunos pacientes, la disminución de la frecuencia cardiaca durante el segundo período es más pronunciada que la disminución observada en las primeras 6 horas. Raramente se observaron frecuencias cardiacas por debajo de 40 latidos por minuto. Los pacientes que experimentan bradicardia generalmente son asintomáticos, pero algunos pacientes pueden experimentar hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y dolor de pecho que normalmente se resuelven dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Luego de la segunda dosis, se puede producir una disminución adicional de la frecuencia cardiaca, pero este cambio es de menor magnitud que el observado luego de la primera dosis. Con la administración continua, la frecuencia cardiaca regresa a valores basales, en el lapso de un mes de tratamiento crónico.

Bloqueo auriculo-ventricular:

En el inicio del tratamiento de fingolimod se han producido retrasos pasajeros en la conducción AV. También se han identificado bloqueos AV de segundo grado (Tipos Mobitz I [Wenckebach] o 2: 1) luego de la



primera dosis. Las anomalías en la conducción fueron generalmente transitorias y asintomáticas, y se resolvieron en las primeras 24 horas del tratamiento, pero ocasionalmente requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol.

Se han observado bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con escape de la unión, durante el período de observación de la primera dosis de fingolimod. Se han producido eventos aislados de aparición tardía, que incluyeron asistolia transitoria y muerte sin explicación, dentro de las 24 horas de la primera dosis. Estos eventos pueden explicarse también por los medicamentos concomitantes o la enfermedad preexistente, y la relación con fingolimod es incierta. También se informaron casos de síncope después de la primera dosis de fingolimod.

Riesgo de infecciones:

Fingolimod provoca una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a 20 - 30 % de los valores basales debido a la captura reversible de linfocitos en tejidos linfoides. Por lo tanto, fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza grave. Han ocurrido infecciones mortales y potencialmente mortales en asociación al uso de fingolimod.

Antes de comenzar el tratamiento con fingolimod, debe contarse con un recuento sanguíneo completo reciente (< 6 meses). Se debe considerar la suspensión del tratamiento si un paciente manifiesta una infección grave, y reevaluar los riesgos y beneficios antes de reiniciar la terapia. Como la eliminación de fingolimod después de la discontinuación puede llevar hasta dos meses, se debe continuar controlando la presencia de infecciones a lo largo de todo este período. Se debe indicar a los pacientes que reciben fingolimod que informen a su médico si presentaran síntomas de infecciones. Los pacientes con infecciones crónicas o agudas activas no deben comenzar el tratamiento hasta que se resuelva la infección.

En asociación al uso de fingolimod, han sido reportadas infecciones graves con patógenos oportunistas, como virus de John Cunningham (VJC), virus herpes simplex 1 y 2, virus varicela zoster, hongos (como criptococos) y bacterias (como micobacterias atípicas). Los pacientes con síntomas y signos compatibles con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación diagnóstica inmediata y tratamiento apropiado.

Infecciones herpéticas:



Se han producido infecciones graves y potencialmente mortales diseminadas por varicela zoster y herpes simple, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica.

En los casos de muerte, los pacientes estaban tomando una dosis de 1.25 mg de fingolimod (más alta que la dosis recomendada de 0.5 mg) y habían recibido altas dosis de corticosteroides para tratar las recaídas sospechosas de EM.

En los pacientes que están recibiendo fingolimod y presentan una recaída atípica de su EM o un fallo multiorgánico, se deben incluir como diagnóstico diferencial a las infecciones herpéticas diseminadas.

También se han notificado casos de sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativo asociado con la infección por el virus del herpes humano 8 (HHV-8). Los pacientes con síntomas o signos compatibles con el sarcoma de Kaposi deben ser referidos para una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos.

Infecciones criptocócicas:

Se han notificado infecciones criptocócicas, incluidos casos de meningitis criptocócica e infecciones diseminadas. Las infecciones criptocócicas ocurrieron generalmente después de aproximadamente 2 años de tratamiento con fingolimod, pero podrían ocurrir antes. Se desconoce la relación entre el riesgo de infección criptocócica y la duración del tratamiento. Los pacientes con síntomas y signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras:

Fingolimod no ha sido estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la EM. Se cree que el uso concomitante de fingolimod con cualquiera de estas terapias aumentaría el riesgo de inmunosupresión (ver Interacciones).

Al rotar el tratamiento con otros medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores a fingolimod, se debe considerar la duración y el modo de acción de tales sustancias para evitar efectos inmunosupresores aditivos.

Vacunación/análisis de anticuerpos contra el virus de la varicela zoster:



Al igual que para cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, los pacientes sin antecedentes de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zoster (VZV) deben ser analizados para detectar anticuerpos contra el VZV. Se debe considerar la vacunación contra VZV en pacientes con resultado negativo del análisis de anticuerpos antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Si el paciente debiera ser vacunado, el inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer por 1 mes para dejar que se alcance el efecto completo de la vacunación.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva:

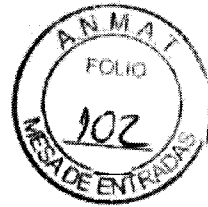
Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM que recibieron fingolimod. La LMP es una infección cerebral oportunista, causada por el virus JC (VJC), que típicamente ocurre sólo en pacientes inmunocomprometidos y que por lo general conduce a muerte o discapacidad grave. La LMP ocurrió en pacientes que no habían sido tratados previamente con natalizumab, (que tiene una asociación conocida con LMP), no tomaban ningún otro medicamento inmunosupresor o inmunomodulador de forma concomitante, y no tenían afecciones sistémicas permanentes que pudieran comprometer la función del sistema inmunitario. La mayoría de los casos se produjeron en pacientes tratados con fingolimod durante al menos 2 años. La relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento es desconocida.

Ante el primer signo o síntoma sugestivo de LMP, se debe suspender el uso de fingolimod y realizar una evaluación diagnóstica apropiada. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan de días a semanas e incluyen: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad.

Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP, diagnosticados en base a hallazgos en la RM y la detección de ADN de JCV en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con medicamentos para EM asociados con esta patología, incluido fingolimod. Muchos de estos pacientes posteriormente se volvieron sintomáticos. Por lo tanto, el monitoreo con RM de los signos que pueden ser consistentes con LMP puede ser útil, y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una investigación más a fondo para permitir un diagnóstico precoz de LMP, si estuviera presente.

ASOFARMA S.A.I. y C. 50890023-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BEATRIZ BENEJASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mustandrea
APODERADA



Se ha informado menor mortalidad y morbilidad relacionadas con LMP después de la interrupción del tratamiento de la EM con otro medicamento asociado con LMP, en pacientes que inicialmente eran asintomáticos en comparación con pacientes que tenían signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o debido a las diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

Edema macular:

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deben realizar fondos de ojo, incluyendo la evaluación macular, en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, 3-4 meses después del inicio del tratamiento, y en cualquier momento después de que un paciente informe alteraciones visuales durante el tratamiento con fingolimod.

Dicho riesgo de edema macular es dependiente de la dosis y puede ocurrir predominantemente durante los primeros 3 a 4 meses de tratamiento. Los síntomas de edema macular incluyen visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen oftalmológico de rutina puede detectar edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales.

El edema macular generalmente es parcial o completamente resuelto con o sin tratamiento después de la interrupción del fármaco. Algunos pacientes presentaron pérdida residual de la agudeza visual incluso después de la resolución del edema macular.

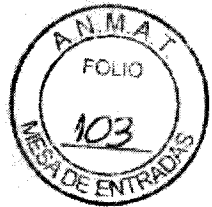
No se ha evaluado la continuación del tratamiento con fingolimod en pacientes que desarrollaron edema macular. La decisión de suspender o no el tratamiento, debe incluir una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia después de la reincidencia en el tratamiento.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus:

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus presentan un mayor riesgo de desarrollar edema macular durante el tratamiento con fingolimod. Fingolimod no ha sido probado en pacientes con EM y diabetes mellitus. Además del examen del fondo de ojo previo al tratamiento y a los 3-4 meses después de su inicio, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes regulares de seguimiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

7



Ha habido raros casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) informados en pacientes que recibieron fingolimod. Los síntomas descritos incluyeron aparición repentina de dolor de cabeza grave, estado mental alterado, alteraciones visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son habitualmente reversibles, pero pueden evolucionar en ACV isquémico o hemorragia cerebral. La demora en el diagnóstico y tratamiento puede conducir a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha SEPR, se debe discontinuar el tratamiento con fingolimod.

Efectos respiratorios:

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado en el segundo 1 (VEF₁) y en la capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con fingolimod ya al mes del inicio del tratamiento. Los cambios en el VEF₁ parecen ser reversibles después de la discontinuación del tratamiento. No hay suficiente información para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de la discontinuación del fármaco. Varios pacientes discontinuaron fingolimod debido a disnea. Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con EM y función respiratoria comprometida.

Se debe realizar la evaluación espirométrica de la función respiratoria y la evaluación de la DLCO durante la terapia con fingolimod si estuvieran clínicamente indicadas.

Lesión hepática:

Se pueden producir elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben fingolimod. Antes del inicio de la terapia con fingolimod se debe contar con una evaluación de los niveles de transaminasas y de bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses).

Durante la etapa de estudio, en general las elevaciones se produjeron dentro de los 6 - 9 meses del tratamiento. Fingolimod fue discontinuado cuando la elevación excedía 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los niveles de transaminasas en suero regresaron a valores normales dentro de aproximadamente 2 meses de la discontinuación. En algunos pacientes, se produjeron recurrencias en las elevaciones de las transaminasas hepáticas con la re exposición.

Se han notificado casos de lesión hepatocelular y/o hepatitis colestática en asociación al uso de fingolimod.

Se deben monitorear las enzimas hepáticas en pacientes que manifiestan síntomas indicadores de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos,



dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia u orina turbia sin explicación. Se debe discontinuar el tratamiento con fingolimod si se confirma lesión hepática significativa. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar elevación de las enzimas hepáticas al tomar fingolimod.

Como la exposición a fingolimod se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Riesgo fetal:

En base a estudios en animales, fingolimod puede causar daño fetal. Como lleva aproximadamente 2 meses eliminar fingolimod del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con fingolimod y por 2 meses después del cese del tratamiento.

Efectos en la presión arterial:

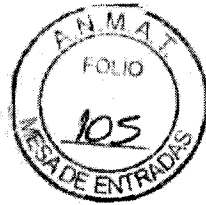
Se han reportado casos de aumento de la presión arterial en relación al uso de fingolimod. Por este motivo, se debe monitorear la presión arterial durante el tratamiento con fingolimod.

Malignidades cutáneas:

El riesgo de carcinoma de células basales (BCC), melanoma, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células de Merkel, aumenta en pacientes tratados con fingolimod. Por este motivo, se recomienda el examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel. Se aconseja a los médicos y pacientes controlar las lesiones cutáneas sospechosas. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, debe evaluarse rápidamente. Como es habitual para los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta debe limitarse con el uso de ropa protectora y el uso de un protector solar con un alto factor de protección.

Efectos en el sistema inmunológico luego de la discontinuación de fingolimod:

Fingolimod permanece en la sangre y tiene efectos farmacodinámicos, incluidos recuentos disminuidos de linfocitos, por hasta 2 meses luego de la última dosis. Los recuentos de linfocitos generalmente regresan al rango normal dentro de 1 – 2 meses del cese de la terapia. Debido a los efectos farmacodinámicos continuados de fingolimod, el comienzo del tratamiento con otros fármacos durante este período justifica las mismas



consideraciones necesarias para la administración concomitante (por ej. riesgo de efectos inmunosupresores aditivos) (ver Interacciones).

Linfomas:

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto de células T como de linfocitos B y de linfomas del SNC, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La tasa de reportes de linfoma no Hodgkin en pacientes que reciben fingolimod es mayor que la esperada en la población general ajustada por edad, sexo y región. La relación del linfoma con fingolimod sigue siendo incierta.

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 descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

Eventos vasculares:

Se informaron eventos vasculares, incluidos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, y enfermedad arterial periférica oclusiva en pacientes que recibieron dosis de fingolimod (1,25 – 5 mg) superiores a las recomendadas para el uso en EM. Se informaron eventos similares con fingolimod 0,5 mg, aunque no se ha establecido una relación causal.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como erupciones cutáneas, urticaria y angioedema. El uso de fingolimod está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fingolimod o a cualquiera de sus excipientes.

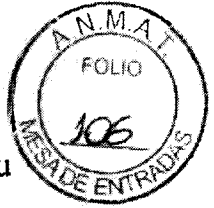
PRECAUCIONES

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de fingolimod en pacientes con EM menores de 18 años.

Uso geriátrico:

Los estudios con fingolimod no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Fingolimod se debe usar con cautela en pacientes mayores de 65 años, teniendo en cuenta la mayor frecuencia



de alteración las funciones hepática o renal, enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia hepática:

Debido a que la exposición a fingolimod, pero no a fingolimod-fosfato, se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver ADVERTENCIAS y Farmacocinética).

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal:

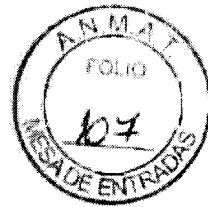
El nivel en sangre de algunos metabolitos de fingolimod se incrementa (hasta 13 veces) en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha examinado por completo la toxicidad de estos metabolitos. El nivel en sangre de estos metabolitos no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Interacciones:

Medicamentos que prolongan el QT: No se ha estudiado el uso de fingolimod en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han estado vinculados a casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Como al inicio del tratamiento fingolimod produce una disminución de la frecuencia cardíaca, que puede llevar a una prolongación del intervalo QT, los pacientes que se encuentren en tratamiento con medicamentos que prolongan el QT (como citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados con un ECG continuo durante la noche en una institución médica (ver POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS).

Ketoconazol: Los niveles en sangre de fingolimod y fingolimod-fosfato se incrementan en 1,7 veces cuando se utiliza de forma concomitante con ketoconazol. Los pacientes que utilizan fingolimod y ketoconazol sistémico de forma concomitante deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Vacunas: Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación. La vacunación puede ser menos efectiva durante el tratamiento con fingolimod y por hasta 2 meses después de la discontinuación. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con fingolimod y durante los 2 meses posteriores debido al riesgo de infección.



Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras: Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluyendo corticoides) aumentan el riesgo de inmunosupresión y se debe considerar el riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune si estas terapias se administran conjuntamente con fingolimod. Al cambiar de medicamentos con efectos inmunológicos prolongados, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, se debe considerar la duración y el modo de acción de estos fármacos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no intencionales al iniciar el tratamiento con fingolimod.

Medicamentos para reducir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular: La experiencia con fingolimod en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (como beta-bloqueantes, digoxina, diltiazem o verapamilo) es limitada. Como el inicio del tratamiento con fingolimod puede resultar en una disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos fármacos durante el inicio del tratamiento puede estar relacionado con bradicardia grave o bloqueo cardíaco. Se debe tener en cuenta la posibilidad de cambiar a medicamentos que no reduzcan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Los pacientes que no pueden realizar un cambio deben tener un monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche después de la primera dosis (ver POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS).

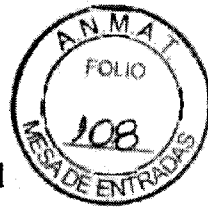
Carbamazepina: La coadministración de carbamazepina (un potente inductor de enzima CYP450) disminuye las concentraciones sanguíneas (AUC) de fingolimod y fingolimod-fosfato en aproximadamente un 40%. El impacto clínico de esta disminución es desconocido.

Otros inductores de enzimas CYP450 fuertes, por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan, también pueden reducir el AUC de fingolimod y fingolimod-fosfato. El impacto clínico de esta disminución potencial es desconocido.

Potencial para inhibir el metabolismo: Los estudios de inhibición *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demuestran que el fingolimod tiene poca o ninguna capacidad para inhibir la actividad de las enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, o CYP4A9/11 (solo fingolimod), y similarmente el fingolimod-fosfato tiene poca o ninguna capacidad para inhibir la actividad de: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 en concentraciones de hasta 3 órdenes de

A

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



magnitud de las terapéuticas. Por lo tanto, es poco probable que fingolimod y el fingolimod-fosfato reduzcan el aclaramiento de fármacos que se eliminan principalmente a través del metabolismo por dichas vías.

Potencial para inducir el metabolismo (propio y/o de otras medicaciones): Fingolimod y fingolimod-fosfato no inducen al ARNm ni actividad de las diferentes enzimas CYP y MDR1; por lo tanto, no se esperan inducciones clínicamente relevantes a concentraciones terapéuticas de fingolimod.

Transportadores: En base a los datos *in vitro*, no se espera que fingolimod y fingolimod-fosfato inhiban la absorción de otras medicaciones y/o productos biológicos transportados por los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1, OATP1B3, o el polipéptido co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP). Del mismo modo, no se espera que inhiban el flujo de transporte mediado por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) o P-glicoproteína (P-gp) en concentraciones terapéuticas.

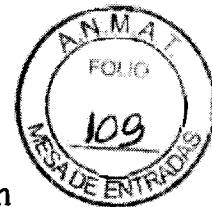
Anticonceptivos orales: La administración concomitante de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no produce ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a los anticonceptivos orales y viceversa.

Ciclosporina: La farmacocinética del fingolimod no se altera durante la administración concomitante con ciclosporina y viceversa.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem: La exposición a fingolimod y fingolimod-fosfato no se altera con isoproterenol o atropina. Del mismo modo, la farmacocinética de fingolimod y fingolimod-fosfato y la farmacocinética en estado estacionario de atenolol y diltiazem no se modifican durante la administración conjunta con fingolimod.

Otras interacciones: Fluoxetina y paroxetina (inhibidores potentes del CYP2D6) no tienen un efecto significativo sobre las concentraciones de fingolimod y fingolimod-fosfato. Baclofeno, gabapentina, oxibutina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina y corticosteroides tampoco tienen algún efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones de fingolimod y fingolimod-fosfato.

Interferencia con análisis de laboratorio: Fingolimod reduce el recuento de linfocitos en sangre mediante la redistribución en órganos linfoides secundarios, por este motivo, no se pueden utilizar el recuento de linfocitos en sangre periférica para evaluar el estado de las subpoblaciones



linfocitarias en un paciente tratado con fingolimod. Se debe contar con un recuento sanguíneo completo reciente (<6 meses) antes de iniciar el tratamiento.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

La incidencia de linfoma maligno se incrementó en ratones machos y hembras en la dosis media y alta. En ratas no se observaron aumentos en los tumores.

Fingolimod fue negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, timidina quinasa en linfoma de ratón, aberración cromosómica en células de mamíferos) e *in vivo* (micronúcleos en ratón y rata).

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas.

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios realizados en ratas y conejos, fingolimod demostró toxicidad del desarrollo, incluidas teratogenicidad (ratas) y embriofetalidad, al ser administrado a animales preñados. Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes en ratas incluyeron tronco arterial persistente y defecto del tabique ventricular. El receptor afectado por fingolimod (receptor de esfingosina 1-fosfato) está involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis. Como lleva aproximadamente 2 meses eliminar fingolimod del organismo, los riesgos potenciales para el feto pueden persistir después de finalizado el tratamiento.

Fingolimod solo debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto:

Se desconocen los efectos de fingolimod en el trabajo de parto y en el parto.

Lactancia:

Fingolimod se excreta en la leche de ratas tratadas. Se desconoce si se excreta en la leche humana.

Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes por fingolimod, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

27

ASOFARMA S.A. I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12307

ASOFARMA S.A. I. y C.
Ma. Del Carmen Mustandrea
APODERADA



Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (> 10%) en asociación al uso de fingolimod son:

- Cefalea
- Elevaciones de enzimas hepáticas
- Diarrea
- Tos
- Gripe
- Sinusitis
- Dolor de espalda y
- Dolor en las extremidades.

Otras reacciones adversas informadas con una frecuencia mayor al 1% son:

Infecciones

- Bronquitis
- Herpes zóster
- Tinea versicolor

Trastornos cardiacos

- Bradicardia

Trastornos del sistema nervioso

- Migraña

Trastornos gastrointestinales

- Nauseas
- Dolor abdominal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia
- Queratosis actínica

Exploraciones complementarias

- Triglicéridos en sangre elevados

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Disnea

Trastornos oculares

- Visión borrosa

Trastornos vasculares

- Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Linfopenia
- Leucopenia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo pólipos y quistes)

- Papiloma cutáneo
- Carcinoma de células basales

Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia son: mareos,

ASOFARMA 2018-50890023-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BEATRIZ BENNICASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mag. Prof. 12302
Página 19 de 21

ASOFARMA S.A. S. R. L.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



neumonía, eccema y prurito.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applicaciones/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Fingolimod puede inducir bradicardia, así como también bloqueos de la conducción AV (incluso bloqueo AV completo). La disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza dentro de la hora de administrada la primera dosis y alcanza su máximo dentro de las 6 horas en la mayoría de los pacientes. En caso de sobredosis con fingolimod se debe observar a los pacientes durante la noche con monitoreo electrocardiográfico continuo en una institución médica, y obtener mediciones regulares de la presión arterial.

Ni la diálisis ni el intercambio de plasma tienen como resultado la eliminación de fingolimod del organismo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BRUNO
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12002
2018-50890023-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



Lebrina x 28: Envase conteniendo 4 blisters por 7 cápsulas duras.

Lebrina x 28: Envase conteniendo 2 blisters por 14 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.773

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A. - Elaborador).

Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L. - Elaborador alternativo).

Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C. - Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:

Handwritten initials

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50890023-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 10 de Octubre de 2018

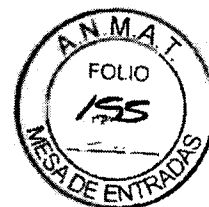
Referencia: 5556-18-0 prospecto lebrina

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.10 15:11:49 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.10 15:11:50 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEBRINA FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

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

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

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE LEBRINA (FINGOLIMOD)?

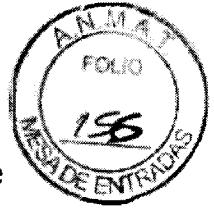
LEBRINA puede causar efectos adversos graves, incluidos:

1. Frecuencia cardiaca lenta (bradicardia o bradiarritmia) cuando comienza a tomar LEBRINA (Fingolimod).

LEBRINA puede hacer que su frecuencia cardiaca disminuya, especialmente después de que tome la primera dosis. Le realizarán un estudio para verificar la actividad eléctrica del corazón (ECG) antes de que tome la primera dosis de LEBRINA. Su médico lo observará durante por lo menos las primeras 6 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

Después de tomar la primera dosis de LEBRINA: Se deben controlar su pulso y su presión arterial cada hora, debe ser observado por su médico para ver si tiene efectos colaterales serios. Si su frecuencia cardiaca disminuye demasiado, puede tener síntomas tales como: Mareo, cansancio, sensación de que su corazón está latiendo lentamente o salteando latidos.

- Si tiene cualquiera de los síntomas de frecuencia cardiaca lenta, normalmente se producirán durante las primeras 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA. Los síntomas se pueden producir hasta 24 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA.



- Se le realizará otro ECG 6 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA. Si el ECG muestra cualquier problema cardíaco o si su frecuencia cardíaca es aún muy lenta o continúa disminuyendo, se lo continuará observando.

- Si tiene algún efecto colateral serio después de la primera dosis de LEBRINA, particularmente aquéllos que requieran tratamiento con otros medicamentos, permanecerá en la institución médica para ser observado durante la noche. También será observado por cualquier efecto colateral serio durante por lo menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de LEBRINA al día siguiente.

- Si tiene determinados tipos de problemas cardíacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar su corazón, será observado durante la noche después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

La frecuencia cardíaca lenta normalmente regresará al ritmo normal dentro del mes de comenzar a tomar LEBRINA. Llame a su médico o concurra a la sala de guardia más cercana de inmediato si tiene cualquier síntoma de frecuencia cardíaca lenta. Si se olvida 1 o más dosis de LEBRINA, puede necesitar que lo observe un profesional de la salud cuando tome la dosis siguiente. Llame a su médico si se olvida una dosis de LEBRINA. Consulte “¿Cómo debo tomar LEBRINA?”.

2. Infecciones.

LEBRINA puede aumentar el riesgo de infecciones serias y disminuir la forma en que las vacunas trabajan en su organismo para prevenir determinadas enfermedades, particularmente la vacuna contra la varicela. LEBRINA reduce la cantidad de glóbulos blancos (linfocitos) en la sangre. Por lo general, esto regresa a niveles normales dentro de los 2 meses de dejar el tratamiento. Su médico puede realizar un análisis de sangre antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de infección:

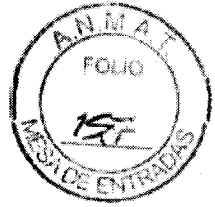
Fiebre, cansancio, dolores corporales, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza acompañado de fiebre, rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y / o confusión (estos pueden ser síntomas de meningitis).

3. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

La LMP es una infección cerebral rara que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. La LMP generalmente ocurre en personas con sistemas inmunes debilitados. Es importante que llame a su médico de inmediato si tiene problemas médicos nuevos o que empeoran y que han durado varios días, incluidos problemas a nivel del pensamiento, la vista, la fuerza, el equilibrio, debilidad en 1 lado de su cuerpo y el uso de brazos y piernas.

ASOFARMA S.A. S. C.
CLAUDIA BEATRIZ BARRERA 50890213-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A. S. C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODEADA



4. Problema de la visión llamado edema macular.

El edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas de la visión que un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Puede no notar ningún síntoma con el edema macular. El edema macular normalmente empieza en los primeros 3 a 4 meses después de comenzar a tomar LEBRINA. Su médico debe examinar su visión antes de que comience a tomar LEBRINA y 3 a 4 meses después de que comience a tomar LEBRINA, o en cualquier momento que note cambios en la visión durante el tratamiento con LEBRINA. El riesgo de edema macular puede ser mayor si tiene diabetes o si ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: imprecisión o sombras en el centro de su visión, un punto ciego en el centro de su visión, sensibilidad a la luz, visión de color (teñida) no habitual.

¿QUÉ ES LEBRINA (FINGOLIMOD)?

LEBRINA es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) en adultos. LEBRINA puede disminuir la cantidad de exacerbaciones de EM (recaídas). LEBRINA no cura la EM, pero puede ayudar a disminuir los problemas físicos que provoca la EM.

Se desconoce si LEBRINA es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

¿QUIÉN NO DEBE TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

No tome LEBRINA si:

-Ha tenido un ataque cardíaco, angina inestable, ACV o síntomas de ACV o determinados tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.

-Tiene determinados tipos de latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia), incluso pacientes en los cuales se observa un hallazgo cardíaco llamado QT prolongado en el ECG antes de comenzar LEBRINA.

-Está tomando determinados medicamentos que cambian el ritmo cardíaco. Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, informe a su médico.

-Es alérgico (hipersensible) al fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de LEBRINA que figuran al final de este prospecto. Las reacciones alérgicas, que pueden incluir síntomas como sarpullido o picazón, hinchazón de los labios, la lengua o la cara, es más probable que ocurran el día en que comienza el tratamiento con LEBRINA, pero pueden ocurrir más adelante. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

ASOFARMA S.A. S.R.L. 50890213-APN-DERM#ANMAT

CLAUDIA BENTON BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A. S.R.L.
Ma. Dol Carmen Mastandrea
APODERADA



Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, informe a su médico.

¿QUÉ DEBO CONTARLE A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

Antes de tomar LEBRINA, informe a su médico todas sus patologías médicas, incluso si tuvo o tiene actualmente:

- Un latido cardíaco irregular o anormal (arritmia).
- Antecedentes de ACV o síntomas de ACV.
- Problemas cardíacos, que incluyen ataque cardíaco o angina.
- Antecedentes de desmayos repetidos (síncope).
- Fiebre o infección, o si no puede combatir infecciones debido a una enfermedad o por estar tomando medicamentos que disminuyen su sistema inmunológico. Informe a su médico si ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela. Su médico puede realizar un análisis de sangre para el virus de la varicela. Usted puede necesitar la vacuna contra la varicela y luego tener que esperar 1 mes para comenzar a tomar LEBRINA.
- Problemas oculares, especialmente una inflamación del ojo llamada uveítis.
- Diabetes.
- Problemas de respiración, incluso durante el sueño.
- Problemas hepáticos.
- Presión arterial alta.
- Cánceres de piel como el carcinoma de células basales (BCC) y el melanoma.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. LEBRINA puede dañar al feto. Hable con su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.
- Avisé a su médico de inmediato si queda embarazada mientras está tomando LEBRINA o si queda embarazada dentro de los 2 meses de dejar de tomar LEBRINA.
- Si es una mujer en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con LEBRINA y por al menos 2 meses después de dejar de tomar LEBRINA.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si LEBRINA pasa a la leche materna. Debe decidir, junto con su médico, si tomará LEBRINA o si amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Particularmente, informe a su médico si toma medicamentos que afecten su sistema inmunológico, o si los ha tomado en el pasado. Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de sus medicamentos para mostrarles a su médico y a su farmacéutico

ASOFARMA S.A.
CLAVE 2018-60890213-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 1302

ASOFARMA
Ma. Del Carmen Inestanzano
APODERADA



cuando reciba un nuevo medicamento. Usar LEBRINA y otros medicamentos al mismo tiempo puede afectar la forma en la que trabajan los medicamentos provocando efectos colaterales serios. Especialmente, informe a su médico si ha recibido vacunas. Avise a su médico si ha sido vacunado dentro del mes previo a empezar a tomar LEBRINA. No debe recibir determinadas vacunas mientras toma LEBRINA y por al menos 2 meses después de dejar de tomar LEBRINA. Si recibe determinadas vacunas, puede contraer la infección que la vacuna debería haber prevenido. Las vacunas pueden no funcionar tan bien cuando se dan durante el tratamiento de LEBRINA.

¿CÓMO DEBO TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

- Un profesional de la salud lo observará por al menos 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA. Consulte "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?*"
- Tome LEBRINA exactamente como le dice su médico.
- Tome LEBRINA 1 vez por día.
- Si toma demasiado LEBRINA, llame a su médico o concurra a la sala de guardia más cercana de inmediato.
- Tome LEBRINA con o sin alimentos.
- No deje de tomar LEBRINA sin hablar primero con su médico.
- Llame a su médico de inmediato si se olvida una dosis de LEBRINA. Puede ser necesario que lo observe un profesional de la salud por al menos 6 horas cuando tome la dosis siguiente. Si es necesario que lo observe un profesional de la salud cuando tome la siguiente dosis de LEBRINA se le realizará:
 - Un ECG (electrocardiograma) antes de que tome la dosis
 - Mediciones de pulso y presión arterial cada hora después de que tome la dosis
 - Un ECG 6 horas después de que toma la dosis.
- Si tiene determinados tipos de problemas cardíacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar el corazón, un profesional de la salud lo observará durante la noche en una institución médica después de que tome la dosis de LEBRINA.
- Si tiene efectos colaterales serios después de tomar una dosis de LEBRINA particularmente aquéllos que requieren tratamiento con otro medicamento, se quedará en la institución médica para que lo observen durante la noche. Si estuvo en observación durante la noche, también será observado por cualquier efecto colateral serio por al menos 6 horas después de que tome la segunda dosis de LEBRINA. Consulte "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?*"



¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LEBRINA (FINGOLIMOD)?

LEBRINA puede causar efectos adversos graves. Consulte "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?*". Los efectos colaterales serios incluyen:

Hinchazón y estrechamiento de los vasos sanguíneos en el cerebro. En raras ocasiones, se ha presentado una afección denominada SEPR (síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que toman fingolimod. Los síntomas de SEPR generalmente mejoran cuando deja de tomar fingolimod. Sin embargo, si no se trata, puede provocar un accidente cerebrovascular. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas: dolor de cabeza repentino, confusión, convulsiones, pérdida de visión, debilidad.

Problemas respiratorios.

Algunas personas que toman fingolimod sufren dificultad para respirar. Llame a su médico de inmediato si tiene problemas para respirar.

Problemas hepáticos.

Fingolimod puede causar problemas hepáticos. Su médico debe realizar análisis de sangre para controlar su hígado antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos: náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida del apetito, cansancio, su piel o el blanco de sus ojos se ponen amarillos, orina turbia.

Cánceres de piel que incluyen carcinoma de células basales (BCC) y melanoma.

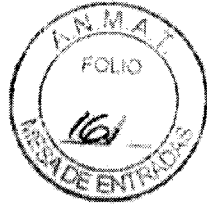
Hable con su médico si nota nódulos en la piel (por ejemplo, nódulos nacarados brillantes), manchas o llagas abiertas que no sanan en semanas o lunares inusuales, que pueden presentarse como un cambio de color, forma o tamaño con el tiempo. Estos pueden ser signos de cáncer de piel.

Los efectos adversos más frecuentes de LEBRINA incluyen:

Dolor de cabeza, pruebas hepáticas anormales, diarrea, tos, gripe, sinusitis, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor en brazos o piernas.

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

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

CONSERVACIÓN DE FINGOLIMOD

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

Caducidad: No utilice FINGOLIMOD después de la fecha de vencimiento.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO (011) 4962 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO (011) 4654-6648-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de LEBRINA:

El principio activo es fingolimod (como fingolimod clorhidrato). Los demás componentes son: celulosa microcristalina, almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500), talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI 77492), dióxido de titanio (CI 77891) y gelatina.

Presentación:

Lebrina x 28: Envase conteniendo 4 blísters por 7 cápsulas duras.

Lebrina x 28: Envase conteniendo 2 blísters por 14 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

ASOFARMA S.A. S.R.L.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
M.B. Prof. 12402
Dr. 2016/30890213-APN-DERM#ANMAT
ASOCIACIÓN
Ma. Del Carmen Mastanaro
APODERADA



CERTIFICADO N°: 57.773

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A. - Elaborador).

Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L. – Elaborador alternativo).

Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C. – Elaborador alternativo).

Fecha de la última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C. 2018-50890213-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302
ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastan...
APODERADA
Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50890213-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 10 de Octubre de 2018

Referencia: 5556-18-0 inf pac lebrina.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.10 15:12:10 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.10 15:12:11 -03'00'