



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46797832-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-46797832-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLADIER / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / FINGOLIMOD 0,5 mg; aprobada por Certificado N° 58361.

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 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 modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLADIER / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / FINGOLIMOD 0,5 mg; el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2020-88253795-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-88253662-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58361, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2020-46797832-APN-DGA#ANMAT

**GLADIER®**

**Fingolimod 0,5 mg ( como clorhidrato)**

**Cápsulas duras**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA**

### **Composición Cualitativa**

Fingolimod 0,5 mg (como Fingolimod Clorhidrato 0,56 mg); Manitol 46,5 mg; Estearato de Magnesio 1 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,164 mg; Composición de la tapa de la capsula N°4: Azul brillante (CI 42090) 0,002992 mg; Amaranto (CI 16185) 0,000512 mg; Dióxido de titanio (CI 77891) 0,146224 mg; Gelatina 15,845664 mg; Composición del cuerpo de la capsula N° 4: Dióxido de titanio (CI 77891) 0,205632 mg; Gelatina 23,794368 mg.

**Código ATC: L04AA27**

**Clasificación Farmacológica:** Inmunomodulador

**Indicación:** Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

**Mecanismo de Acción:** Fingolimod modula los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosina-cinasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Los estudios en animales y los experimentos in vitro indican que fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la esclerosis múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con fingolimod aumenta los niveles de factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras.

### **Propiedades farmacodinámicas**

**Sistema inmunitario:** Efectos sobre las cifras de células inmunitarias de la sangre. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, la cifra de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. Dicha cifra continua disminuyendo a lo largo de dos semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de casi 500 células /ul (aproximadamente el 30% de la cifra inicial). En el 18% de los pacientes se han observado mínimos por debajo de 200 células/ul en al menos una ocasión. La cifra baja de linfocitos persiste con la administración diaria crónica.

La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre órganos linfoides, y fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son linfocitos de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

vigilancia inmunitaria periférica. Este subgrupo de linfocitos normalmente no se traslada a órganos linfoides y por ese motivo no es afectado por fingolimod. El número de linfocitos periféricos aumenta unos días después de suspender el tratamiento con fingolimod y la cifra generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el número de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

**Frecuencia y ritmos cardíaco:** Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver reacciones adversas). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las 6 horas después de la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente al valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico. El tratamiento con fingolimod no afecta a las respuestas autónomas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio. Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias o de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por fingolimod puede revertirse con atropina, isoproterenol o salmeterol.

**Potencial de prolongación del intervalo QT:** En un estudio exhaustivo con dosis de 1,25 o 2,5 mg de fingolimod el estado estacionario sobre el intervalo QT, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con un límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0. No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del QTcI.

El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese este absoluto o relativo con respecto al inicio. En los estudios en esclerosis múltiple, no se apreció una prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

**Función pulmonar:** El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de la vía aérea medida a través de FEV1 y flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75). Sin embargo, dosis únicas de  $\geq 5$  mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de la vía aérea dosis-dependiente. El tratamiento con dosis múltiples de fingolimod, de 0,5; 1,25 o 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los  $\beta$  agonistas inhalatorios.

#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.**

**Absorción:** Fingolimod se absorbe de forma lenta (t<sub>max</sub> de 12-16 horas) y considerable (>85%; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%). La ingestión de alimentos no altera la C<sub>max</sub> de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias.

Por consiguiente, Gladier® se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLOGIA /DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 o 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces mayores que la dosis inicial.

**Distribución:** Fingolimod se distribuye ampliamente entre los eritrocitos, siendo la fracción en

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

células sanguíneas del 86%. La absorción de fingolimod-fosfato en las células sanguíneas es menor (<17%). Fingolimod y fingolimod-fosfato se hallan altamente unidos a proteínas (>99,7%). La insuficiencia renal o hepática no altera la unión a proteínas de fingolimod ni de fingolimod-fosfato.

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200+/-260 litros.

Un estudio en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis única intravenosa de fingolimod marcado con un isótopo del yodo demostró que fingolimod ingresa en el cerebro. En un estudio realizado en 13 varones enfermos de esclerosis múltiple que recibieron Gladier® 0,5 mg/día en el estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y fingolimod-fosfato) en el semen era más de 10000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

**Metabolismo:** La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por

fosforilación estereoselectiva al metabolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiómero del fingolimod fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y la consiguiente degradación de tipo cetóica a metabolitos inactivos, y por formación de análogos cerámicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras administraciones orales únicas (<sup>14</sup>C)-fingolimod, los principales componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), ceramida M29 (8,9%) y ceramida M30 (7,3%).

**Eliminación:** La depuración sanguínea de fingolimod es de 6,3+/- 2,3 L/h y la vida media terminal aparente (t<sub>1/2</sub>) es de 6 a 9 días, en promedio. En la fase terminal, las concentraciones sanguíneas del fingolimod-fosfato disminuyen en paralelo con las del fingolimod, y las vidas medias de ambos son similares. Después de una administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan inalterados en la orina, pero son los principales componentes de las heces, con cantidades que representan menos del 2,5% de la dosis en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

**Linealidad:** Las concentraciones de fingolimod y de fingolimod-fosfato aumentan de forma aparentemente proporcional a la dosis luego de la administración reiterada de 0,5 mg o 1,25 mg de fingolimod una vez al día.

### **Poblaciones Especiales**

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

**Insuficiencia Hepática:** La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 o 5 mg), cuando se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada, y grave, no reveló cambios en la C<sub>max</sub> de fingolimod, pero sí un aumento del ABC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50 % en la insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la C<sub>max</sub> de fingolimod fosfato se redujo en un 22% y el ABC aumento un 38%.

La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición (o destino) de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios indica que no es necesario modificar la dosis de

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B). Fingolimod no debe usarse en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

**Pacientes Pediátricos:** No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gladier® en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Gladier® no está indicado para uso pediátrico.

**Pacientes geriátricos:** El modo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no será necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

## **POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Al inicio del tratamiento con Gladier® se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del pulso y la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”, bradiarritmia).

Por recomendaciones relacionadas con cambiar a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Gladier® ,ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras”.

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

Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y , después de administrar la segunda dosis de Gladier®, se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un examen oftalmológico (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”, “Infecciones” y “Edema macular”).

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

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

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

### **Posología en poblaciones especiales:**

**Disfunción renal:** No es necesario ajustar la dosis de Gladier® (ver “Características farmacológicas/ propiedades”) en pacientes con disfunción renal.

**Alteración hepática:** No es necesario ajustar la dosis de Gladier® en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gladier® no debe utilizarse en los pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child-Pugh) (Ver “Características Farmacológicas/Propiedades”)

**Pacientes pediátricos:** No está indicado el uso de Gladier® en pacientes pediátricos (ver “Características farmacológicas/Propiedades”)

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

**Pacientes Geriátricos:** Debe emplearse con cuidado en pacientes mayores a 65 años de edad. (ver “Características farmacológicas/Propiedades”)

**Pacientes diabéticos:** Gladier® debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (ver “Advertencias” y “Precauciones”)

### **Contraindicaciones**

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes con un bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- Pacientes quienes en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III/IV.
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc $\geq$ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con sustancias anti-arrítmicas de Clase Ia o Clase III
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes .

### **ADVERTENCIAS**

**Infecciones:** Un efecto farmacodinámico importante de Gladier® es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores iniciales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES”)

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).

Los efectos de Gladier® sobre el sistema inmunitario (ver “Características farmacológicas/ propiedades”) pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver “Reacciones Adversas”). Por lo tanto, se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia.

Como fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho periodo (ver “Suspensión definitiva del tratamiento”).

Los tratamientos antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario.

Las decisiones específicas en cuanto a la posología y duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración conjunta de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo.

Basándose en estos datos, un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días) se puede utilizar en combinación con Gladier® (ver “REACCIONES ADVERSAS” e “Interacciones”).

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

Hay que pedir a los pacientes que reciban Gladier® que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de Gladier®, y antes de reanudar el tratamiento, se debe sopesar los riesgos y beneficios de su administración.

Se han reportado casos aislados de meningitis criptocócica en la post-comercialización (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado.

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Gladier®. Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra la varicela, se sometan a las pruebas de anticuerpos del virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con Gladier®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Gladier® (ver “REACCIONES ADVERSAS”). El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga efecto protector pleno.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

**Edema macular:** Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver “Reacciones Adversas”), en el 0,5 % de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg principalmente en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gladier® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares (ver “Reacciones Adversas”). No se ha estudiado Gladier® en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen oftalmológico antes de instaurar la terapia con Gladier®, así como de exámenes periódicos durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gladier® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gladier® es necesario considerar los beneficios y riesgos para el paciente.

### **Bradiarritmia**

El inicio del tratamiento con Gladier® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1). En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gladier® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Los pacientes con bradicardias fueron generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaron síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento de Gladier® se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach) en menos del 0,2 % de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod (Gladier®). Los trastornos de conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post comercialización de Gladier® se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Por consiguiente al inicio del tratamiento con Gladier®, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un periodo de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instruir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gladier®, se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

También se requiere observaciones adicionales hasta que el hallazgo se haya resuelto:

- Si la frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es < 45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

- Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si el ECG de las 6 horas indica un intervalo  $QT \geq 500$  ms, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gladier® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor, síndrome sinusal o bloqueo sinoauricular. Gladier® no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o periodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Dado que el inicio del tratamiento con Gladier® deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca, y por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT ( $QTc > 470$  ms (mujeres) o  $> 450$  ms varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en un 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 por 24 hs con ECG continuo bajo supervisión médica (ver “Interacciones”).

El uso de Gladier® en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en el análisis de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

Gladier® no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Gladier® produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Gladier® no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con Gladier® es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem, o ivabradina), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gladier® también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gladier® puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Gladier® no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Gladier®, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento (ver “Interacciones”).

**Reinicio del tratamiento después de una interrupción:** Si se suspende el tratamiento con Gladier® por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción de un día o más; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

**Suspensión definitiva del tratamiento:** Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gladier®, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 o 2 meses tras la suspensión del tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gladier® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

#### **PRECAUCIONES:**

**Vacunas:** Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento"). Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

**Función hepática:** Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gladier®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, apoyando una relación con la droga.

Niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gladier®). En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gladier® si se confirma una lesión hepática significativa (ver "Función hepática" en "REACCIONES ADVERSAS"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con Gladier®, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

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

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

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible:** Casos raros de Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y en post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento pueda dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Gladier® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

#### **Efectos en la presión arterial**

Gladier® debe administrarse con precaución en los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

### **Efectos respiratorios**

Gladier® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### **Neoplasmas cutáneos**

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

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

### **Mujeres en edad fértil**

Debido al riesgo para el feto, fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

(Ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia)

**Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores:** Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gladier®, la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de re-activación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir, después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá estar disponible para garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) han sido resueltos.

**Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetilfumarato:** Gladier® puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferon  $\beta$ , Acetato de glatiramer, o Dimetilfumarato.

**Natalizumab o teriflunida:** Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunida, se requiere cautela cuando se cambia a los pacientes de estas terapias a Gladier® por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con Gladier®, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Gladier®. La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses siguientes a la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente desde el plasma. Sin un procedimiento de eliminación exagerado, la depuración de teriflunomida desde el plasma puede tardar varios meses y hasta dos años.

Un procedimiento de eliminación acelerado se describe en la información del producto teriflunomida.

**Alemtuzumab:** Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en la información de este producto, el inicio de tratamiento con Gladier® luego de alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Gladier® claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

### **Interacciones:**

**Interacciones farmacodinámicas:** Los antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de una terapia corticosteroidea breve (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la frecuencia total de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los ensayos clínicos de Fase III, en comparación con placebo (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” Y “REACCIONES ADVERSAS”).

También se debe tener cuidado a la hora de sustituir por Gladier® un medicamento de acción prolongada que afecte al sistema inmunitario, como el natalizumab o la mitoxantrona (ver “Advertencias” y “Precauciones”: Tratamiento previo con inmunodepresores”).

Cuando fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Debido a la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Gladier® no debe iniciarse en pacientes que reciben betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina) debido a los efectos potenciales aditivos en la frecuencia cardíaca. Si se considera el tratamiento con Gladier®, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse (ver “Reacciones Adversas”).

**Interacciones farmacocinéticas:** Fingolimod es metabolizado principalmente por el citocromo humano CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de fuerte inducción de CYP3A4.

**Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de la comedicación:** Los estudios de inhibición in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fosfato de fingolimod tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11). Así pues, es poco probable que fingolimod o fosfato de fingolimod vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del citocromo P450.

### **Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la comedicación:**

Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 Y CYP2C9 CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo, de

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP450 o de la ABCB1(P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos in vitro no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de fosfato de fingolimod.

#### **Capacidad de fingolimod y de fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de la medicación:**

En base a los datos in vitro, no es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de medicamentos o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3) o el polipéptido taurocolato de sodio de cotransporte (NTCP). Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de medicamentos y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), o la P-glicoproteína (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

#### **Anticonceptivos orales:**

La administración diaria de 0,5 mg de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. La exposición a fingolimod y a fosfato de fingolimod concordaban con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, pero no cabe esperar que fingolimod altere la exposición a los mismos.

**Ciclosporina:** La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través de CYP3A4 y que la inhibición de CYP3A4 es improbable que reduzca el aclaramiento de fingolimod.

La inhibición potente de los transportadores Pgp, MRP2 y OATP-C no afecta al destino de fingolimod.

**Ketoconazol:** La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato del fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor), debido a la inhibición de CYP4F2.

**Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem:** La administración de isoproterenol o de atropina no alteró la exposición a fosfato de fingolimod o a fingolimod administrado en dosis únicas. Además, la farmacocinética de dosis únicas de fingolimod y de fosfato de fingolimod y la farmacocinética en el estado estacionario del atenolol y el diltiazem permanecieron invariables cuando los dos últimos fármacos se administraron con fingolimod.

**Carbamazepina:** La coadministración de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el ABC de fingolimod y fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

**Análisis farmacocinético poblacional de interacciones farmacológicas posibles:** Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no aportó pruebas de que la fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) y carbamazepina (como

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

inductor enzimático potente) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod. Además, las sustancias de prescripción usual que se indican a continuación carecieron de efectos clínicamente importantes ( $\leq 20\%$ ) sobre las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

**Pruebas de laboratorio:** Fingolimod reduce la cifra de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Gladier®.

Las pruebas de laboratorio que exigen el uso de células mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Gladier®, ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento .

En el caso que se interrumpa el tratamiento con fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad .

#### **Embarazo**

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de fingolimod está asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2-3%; EUROCAT).

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

- Afección cardíaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías musculoesqueléticas

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

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

Por consiguiente, fingolimod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías

#### **Lactancia**

Durante la lactancia fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados . Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Gladier® deben interrumpir la lactancia.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

## Fertilidad

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

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen de perfil de seguridad:

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2309 (FREEDOMS II) con fingolimod. También se notifican las reacciones adversas procedentes de la experiencia poscomercialización con fingolimod mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes:	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes:	Melanoma maligno****
Raras:	Linfoma*** Carcinoma de células escamosas****
Muy raras:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel***
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Edema periférico***
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con Gladier®***
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	Inversión de la onda T***
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea
Poco frecuentes:	Náuseas***
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Eczema Alopecia Prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Dolor de espalda
Frecuentes:	Mialgia Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos
<p>* No notificado en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.  ** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).  *** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía  **** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.</p>	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### **Infecciones**

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo.

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

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (por ejemplo criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales .

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

**Edema macular:** En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) y en el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros fueron asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftalmológico ordinario. El edema macular mejoró o se resolvió de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 17% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Gladier® en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gladier®) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)

**Bradiarritmia:** El inicio del tratamiento con Gladier® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 o 5 horas después de dicha ingestión, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gladier® 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional.

En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gladier® 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7 % de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

interferon  $\beta$  intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el periodo de observación de seis horas en pacientes tratados con Gladier®. El paciente se recuperó espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización fueron transitorios, asintomáticos y se resolvieron en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos a un paciente del grupo fingolimod 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).

Desde la comercialización de Gladier®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asistoles transitorias y muerte sin causa aparente. La medicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Gladier® es dudosa.

**Presión arterial:** En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gladier®) se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Gladier® 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes del grupo del placebo.

**Función hepática:** Un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ) e igual o superior al quintuple de dicho límite ( $\geq 5 \times \text{LSN}$ ) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Gladier® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT  $\geq 5 \times \text{LSN}$  y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

**Aparato Respiratorio:** Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado (VEF-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento de fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue del 2,7% para fingolimod 0,5 mg y 1,2% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento. Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

#### **Episodios vasculares:**

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

**Linfomas:** Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y durante la comercialización de Gladier®. Los casos reportados fueron de naturaleza heterogénea, incluyendo linfomas de células B y células T. La relación con Gladier® es incierta.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Voluntarios sanos, toleraron bien las dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg). A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o malestar torácico, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución de la frecuencia cardiaca suele comenzar en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración.

Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total de carácter transitorio, que se resolvieron espontáneamente (Ver “Advertencias” “Precauciones” y “Reacciones adversas”).

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Gladier® por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, la cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (ver “Posología/ Dosificación- Modo de administración”, “Advertencias” y “Precauciones”).

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán el fingolimod del organismo de forma significativa. Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

## **MODO DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar este medicamento en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

## **Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

## **ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA**

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

## **PRESENTACIONES**

Blisters de Aluminio/PVC por 14, 28, 56 y 280 Cápsulas duras, siendo este último “para uso hospitalario exclusivamente”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No: 58361

Dirección Técnica: Farmacéutico Jose Luis Cambiaso. M.N. N° 10559

Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda

### **LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.**

Laprida 43, CPB1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4222-3494

www.eczane.com.ar



**CAMBIASO Jose Luis**  
CUIL 20142631068



**FERNANDEZ RIVEIRA Diego, Alejandro**  
CUIL 20312703204

IF-2020-83795655-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46797832 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.17 18:10:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.17 18:10:49 -03:00

## **GLADIER®**

Fingolimod 0,5 mg (como Clorhidrato)

**Cápsulas Duras**

### **INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

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

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Gladier® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gladier®
3. Cómo tomar Gladier®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gladier®
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Gladier® y para qué se utiliza**

##### **Qué es Gladier®**

El principio activo de Gladier® es fingolimod.

##### **Para qué se utiliza Gladier®**

Gladier® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

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

##### **Qué es la esclerosis múltiple**

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

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de un brote pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

## **Cómo funciona Gladier®**

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gladier®**

### **No tome Gladier®**

- si tiene una respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un cáncer activo.
- si tiene problemas graves del hígado.
- si, en los últimos 6 meses, ha tenido un ataque de corazón, angina de pecho, accidente cerebrovascular o aviso de accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- si tiene algún tipo de latido cardíaco irregular o anormal (arritmia), incluyendo pacientes en los cuales el electrocardiograma (ECG) muestra prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con Gladier®.
- si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- si está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo efectivo.
- si es alérgico al fingolimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, informe a su médico sin tomar Gladier®.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Gladier® :

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

Debido al riesgo para el feto, fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca del riesgo, se les solicitará un test de

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

embarazo el cual deberá ser negativo y deberán utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta dos meses después de su interrupción.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico antes de tomar Gladier®**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latidos del corazón irregulares

Al inicio del tratamiento, Gladier® produce una disminución del ritmo cardíaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardíaco, o su presión arterial pueda descender. **Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata.**

Gladier® también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardíaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes.

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

Si tiene, o está en situación de riesgo de tener, latidos irregulares o anómalos, si su electrocardiograma es anómalo, o si tiene una enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca, puede que Gladier® no sea adecuado para usted.

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

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

Si nunca ha tenido varicela:

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

Infecciones

Gladier® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gladier® (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (los cuales pueden deberse a una infección por hongos y pueden ser síntomas de meningitis), contacte inmediatamente con su médico porque puede ser grave y mortal. Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico inmediatamente, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

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

#### Edema macular

Antes de iniciar el tratamiento con Gladier®, el médico podría solicitar que le hagan una exploración del ojo si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con Gladier®, el médico podría solicitar que le realicen una exploración del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento.

La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. Gladier® puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con Gladier®.

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

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

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

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

#### Pruebas de la función hepática

Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar Gladier®.

Gladier® puede afectar la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, orina anormalmente oscura o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, informe inmediatamente a su médico.

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

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

#### Presión arterial alta

Como Gladier® produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle su presión arterial de forma regular.

#### Problemas pulmonares

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

#### Recuento sanguíneo

El efecto que se espera del tratamiento con Gladier® es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que hacerse análisis sanguíneos, informe al médico de que está tomando Gladier®, ya que si no lo hiciera puede que el médico no entienda los resultados de los análisis. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

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

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes con esclerosis múltiples tratados con Gladier®. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Gladier®.

#### Carcinoma de células basales(CCB)

En pacientes con EM que han sido tratados con Gladier® se han notificado casos de carcinoma de células basales, un tipo de cáncer de piel.

Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con Gladier®, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con Gladier®. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

#### Exposición al sol y protección frente al sol

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

- la aplicación con regularidad de una crema solar con un índice alto de protección UV.
- el uso de ropa protectora adecuada

### **Cambio de otros tratamientos a Gladier®**

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramero o dimetilfumarato a Gladier® si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener que esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con Gladier® . Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, es necesario una evaluación minuciosa y comentarlo con su médico para decidir si Gladier® es adecuado para usted.

### **Mujeres en edad fértil**

Si Gladier® se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con Gladier® su médico le explicará los riesgos que existen y le pedirá que se haga un test de embarazo para asegurarse que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Gladier® . También explica qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma Gladier® . Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (ver sección “Embarazo y lactancia”).

### **Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Gladier®**

No deje de tomar Gladier® ni cambie la dosis que le han recetado sin comentarlo antes con su médico.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Gladier® , ya que podría ser grave (ver en sección 3 “Si interrumpe el tratamiento con Gladier® ” y también sección 4 “Posibles efectos adversos”).

### **Ancianos**

La experiencia en Gladier® en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

### **Niños y adolescentes**

Gladier® no debe administrarse en niños menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes con EM en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Gladier®**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

- Corticosteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- Vacunas.** Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con Gladier® y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este período de tiempo.
- Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (por ejemplo los betabloqueantes como el atenolol). El uso de Gladier® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Gladier® .
- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón,** como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar Gladier® , ya que esto podría intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón (ver también el apartado “No tome Gladier® ”).
- Otros medicamentos:**
  - inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
  - carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de Gladier® ).

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

No use Gladier® durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedarse embarazada y no utiliza un método anticonceptivo efectivo. Si Gladier® se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a Gladier® durante el embarazo es de aproximadamente 2 veces más que la observada en la población general (donde la tasa de malformaciones congénitas es aproximadamente del 2-3%). Las malformaciones comunicadas más frecuentemente incluyeron malformaciones cardíacas, renales y musculoesqueléticas.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- antes de iniciar el tratamiento con Gladier® su médico le informará acerca del riesgo para el feto y le pedirá la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada, y,

- durante el tratamiento con Gladier® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Gladier® .

**Si se queda embarazada durante el tratamiento con Gladier® informe inmediatamente a su médico.** Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver en sección 3 “Si interrumpe el tratamiento con Gladier® ” y también sección 4 “Posibles efectos adversos”). Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

#### **Lactancia**

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

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

### **3. Como tomar Gladier®**

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada en adultos es de una cápsula de 0,5 mg al día.

No exceda la dosis recomendada.

Gladier® se usa por vía oral.

Tome Gladier® una vez al día con un vaso de agua. Las cápsulas de Gladier® siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

Puede tomar Gladier® con o sin alimentos.

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

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

#### **Si toma más Gladier® del que debe**

Si ha tomado más Gladier® de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Gladier®**

Si ha estado tomando Gladier® durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando Gladier® durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un período de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Gladier®**

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

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

Si debe reanudar el tratamiento con Gladier® tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con Gladier® después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con Gladier® y de qué modo. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Gladier®, ya que podría ser grave. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves

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

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares)
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.

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

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

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

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático)

- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente

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

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T)
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi)

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

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Gladier®.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
  - Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
  - Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.
  - Tras la interrupción del tratamiento con Gladier® , pueden reaparecer los síntomas de la EM y pueden ser peores de lo que eran antes o durante el tratamiento.
- Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos

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

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

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

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título «Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves»)
- Hipertensión (Gladier® puede producir un leve aumento de la presión arterial)
- Dolor muscular
- Dolor en las articulaciones

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

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

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

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

- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

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

- Inflamación periférica

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

### **Comunicación de efectos adversos**

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

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Ante cualquier inconveniente con el producto 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.

También puede comunicarlos directamente a Laboratorio Eczane Pharma a través de teléfono 011 4222-3494.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Gladier®**

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

Conservar este medicamento en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

Composición de Gladier®

- El principio activo es fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como clorhidrato).

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: Manitol, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Cápsula bicolor N°4 (Azul brillante, Amaranto, Dióxido de titanio, Gelatina).

- Gladier se presenta en envases por 14, 28 y 56 Cápsulas duras para el público, y de 280 Cápsulas duras para uso Hospitalario únicamente.

IF-2020-83795635-APN-DGA#ANMAT

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA**

Gladier® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.361

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso. MN 10.559.

**Elaborado en:** Dean Funes 353, Avellaneda

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.**

Laprida 43, CP 1870, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4222-3494

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)



**CAMBIASO Jose Luis**  
CUIL 20142631068



**FERNANDEZ RIVEIRA Diego, Alejandro**  
CUIL 20312703204  
IF-2020-83795655-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46797832 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.17 18:10:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.17 18:10:27 -03:00