



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-51218431-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-51218431-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 RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DROPTON / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FINGOLIMOD 0,5 mg; aprobado por Certificado N° 58.096.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DROPTON / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FINGOLIMOD 0,5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2023-00146862-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-00146462-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-00146639-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.096, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-51218431-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.25 14:12:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.25 14:12:51 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**DROPTON®
FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO) 0,5 mg
COMPRIMIDOS - USO ORAL**

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Fingolimod (como clorhidrato)	0,50 mg
Manitol granular CD	98,44 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 28 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE

CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**ESPECILIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE
LANACIÓN.**

CERTIFICADO N° 58096

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-51218431- RICHMOND - Rotulo secundario - Certificado N58.096

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:53 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**DROPTON®
FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO) 0,5 mg
COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Fingolimod (como clorhidrato)	0,50 mg
Manitol granular CD	98,44 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administrar por vía oral.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

Clasificación terapéutica ATC: L04AA27

INDICACIONES

Dropton® está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para pacientes adultos y pacientes pediátricos (de 10 años de edad o mayores) que tengan un peso mayor a 40 kg.

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad.
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una resonancia magnética anterior reciente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. A concentraciones nanomolares ínfimas fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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

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

Al inicio del tratamiento fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con fingolimod no está asociado con la disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod.

El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfóide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron *in vitro* en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K⁺ de rectificación interna activado por la proteína G (IKACH/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La absorción de fingolimod es lenta (t_{máx} de 12-16 horas) y considerable (≥85%).

La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera la $C_{\text{máx}}$ o la exposición (AUC) de fingolimod. La $C_{\text{máx}}$ de fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Dropton® puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

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

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1200 ± 260 litros. Según la evidencia bibliográfica, se ha demostrado que fingolimod penetra en el cerebro, y se encuentra presente en la eyaculación seminal.

Metabolismo

En humanos fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. También se observó la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

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

Eliminación

El aclaramiento sanguíneo de fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ L/h, y el promedio de la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de

fingolimod y fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina, pero son los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de fingolimod y fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de dosis múltiples de una vez al día de 0,5 mg o 1,25 mg.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos

La concentración de fingolimod fosfato en el estado estacionario es aproximadamente un 25% inferior en pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante) que siguen una administración diaria de fingolimod 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con la misma concentración de fingolimod.

No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

Pacientes ancianos

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

Género

La farmacocinética de fingolimod y fingolimod fosfato no difiere en hombres y mujeres.

Etnia

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren en pacientes de diferente origen étnico.

Insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la $C_{\text{máx}}$ de fingolimod, pero la AUC de fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh clase C), la $C_{\text{máx}}$ de fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La semivida eliminación aparente de fingolimod no varía en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

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

POSOLOGÍA/MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Dropton® se administra por vía oral.

La dosis recomendada de Dropton® es un comprimido de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Dropton® puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos siempre se deben tragar intactos, sin partirlos.

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.

Poblaciones especiales

Empleo en ancianos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Empleo en pediatría

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Dropton® en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

CONTRAINDICACIONES

- Síndrome de inmunodeficiencia
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluso 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 que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio

(AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV

- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III
- 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 con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver secciones “Advertencias: Mujeres en edad fértil”, y “Precauciones: Fertilidad, embarazo y lactancia”)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Dropton®

ADVERTENCIAS

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Dropton® produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post-dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardíaco inducido por fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Dropton® y transcurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorear los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas,

con el control de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este período la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorear al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Dropton®.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardiaca es <45 lpm en adultos, <55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o <60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años hasta menores de 12 años, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos durante toda la noche).

Con la reanudación del tratamiento con Dropton® pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Dropton®. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis, de la misma forma 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 una duración inferior a la descrita, el tratamiento se debe continuar con la siguiente dosis según lo prescrito.

DROPTON®

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

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves o de bradicardia significativa, Dropton® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc > 470 mseg [mujeres adultas], QTc > 460 mseg [niñas] o > 450 mseg [hombres adultos y niños]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave.

En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Dropton® si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardíaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Dropton® también se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Dropton® puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. El tratamiento con Dropton® no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias debido al efecto aditivo potencial sobre el ritmo cardíaco. En estos pacientes, el tratamiento con Dropton® solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Dropton®, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco.

Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

Intervalo QT

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

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc, pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos.

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

Efectos inmunosupresores

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

Infecciones

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

DROPTON®

Antes de iniciar el tratamiento con Dropton®, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (por ejemplo, dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$.

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

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Dropton®. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación anti-varicela se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VVZ) antes de comenzar el tratamiento con Dropton®. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con Dropton®. El tratamiento con Dropton® debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Los efectos de Dropton® sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Dropton® deben ser entrenados para notificar de inmediato a su médico síntomas de infección.

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

Se han notificado casos de infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, en pacientes tratados con fingolimod en la etapa poscomercialización. Se debe considerar la vacunación contra el VPH antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda la detección del cáncer, incluida la prueba de Papanicolaou (Pap),

como estándar de atención para los pacientes que usan una terapia inmunosupresora.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la experiencia post-comercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinar (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización. 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 el riesgo esperado parece aumentar con la exposición acumulativa a lo largo del tiempo, 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 resonancia magnética basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia.

Los hallazgos de una resonancia magnética pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Durante cada resonancia magnética de rutina (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 resonancia magnética se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la resonancia magnética y ADN VJC positivo en el líquido

cefalorraquídeo en pacientes tratados con fingolimod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una resonancia magnética 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 (HPV) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a HPV durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el HPV antes del inicio del tratamiento con fingolimod 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.

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

Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,5% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg.

También se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes que presentan esclerosis múltiple y diabetes mellitus de forma concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

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

Daño Hepático

Se ha producido una lesión hepática clínicamente significativa en pacientes tratados con fingolimod en la etapa poscomercialización. Se han producido signos de daño hepático, que incluyen enzimas hepáticas séricas marcadamente elevadas y bilirrubina total elevada, a los diez días después de la primera dosis y también se han informado después de un uso prolongado. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante hepático.

En ensayos clínicos controlados con placebo de 2 años en pacientes adultos, se produjo una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT) a 3 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 14 % de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg y en el 3 % de pacientes con placebo. Se produjeron elevaciones de 5 veces el LSN o más en el 4,5 % de los pacientes con fingolimod y en el 1 % de los pacientes con placebo. La mayoría de las elevaciones ocurrieron dentro de los 6 a 9 meses. En los ensayos clínicos, fingolimod se interrumpió si la elevación excedía 5 veces el ULN. Los niveles de transaminasas séricas volvieron a la normalidad aproximadamente 2 meses después de la suspensión de fingolimod. La recurrencia de las elevaciones de las transaminasas hepáticas ocurrió con la reexposición en algunos pacientes.

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

Antes de comenzar el tratamiento con fingolimod (dentro de los 6 meses), controlar los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina total. Controlar los niveles de transaminasas y los niveles de bilirrubina total periódicamente hasta dos meses después de la suspensión de fingolimod.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de cualquier daño hepático. Mida los niveles de transaminasa hepática y bilirrubina con rapidez en pacientes que reportan síntomas que pueden indicar daño hepático, incluyendo la aparición o empeoramiento de fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si se descubre que el paciente tiene la enzima alanina aminotransferasa (ALT) superior a tres veces el rango de referencia con una bilirrubina sérica total superior a dos veces el rango de referencia, se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod. No se debe reanudar el tratamiento si no se puede establecer una etiología alternativa plausible para los signos y síntomas, porque estos pacientes tienen riesgo de daño hepático grave inducido por fármacos.

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

Interferencia con las determinaciones serológicas

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

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización de fingolimod, por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con hipertensión no controlada tratados con Dropton®.

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 persistió con la continuación del tratamiento. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Dropton® la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización. Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES son normalmente reversibles, pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un PRES, debe interrumpirse el tratamiento con Dropton®.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Dropton® para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej.: citopenia).

En general, se puede iniciar Dropton® inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glatiramero.

El período de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Dropton®.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también

se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se indica en el prospecto de teriflunomida o un período de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a fingolimod.

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

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

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450

Se debe usar con precaución fingolimod en combinación con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan.

Procesos cancerígenos

Procesos cancerígenos cutáneos

En ensayos controlados con placebo de dos años en pacientes adultos, la incidencia de carcinoma de células basales (CCB) fue del 2 % en pacientes que recibieron fingolimod 0.5 mg y del 1 % en pacientes que recibieron placebo.

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 fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

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

Linfomas

En los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización se han reportado casos de linfoma. Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (VEB). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento con Dropton®.

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 de este riesgo para el feto
- Disponer de un test de embarazo con resultado negativo y
- Utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver secciones “Contraindicaciones”, “Fertilidad, embarazo y lactancia” y la información incluida en el material informativo para el médico). Deben consultar con un ginecólogo quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumefactivas

En la experiencia post-comercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactivas asociadas a brotes de la EM. En el caso de brotes graves, se debe realizar una resonancia magnética con el fin de descartar lesiones tumefactivas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Dropton® caso por caso.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con fingolimod

Durante la experiencia poscomercialización, se ha reportado exacerbación grave de la enfermedad de frecuencia rara, en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod, esto se ha observado generalmente en períodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con fingolimod, pero también se ha notificado en períodos de hasta 24 semanas tras la interrupción del tratamiento. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el

tratamiento con fingolimod. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe tener en cuenta la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Dropton® es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de fingolimod de la circulación. En la mayoría de pacientes, el recuento de linfocitos retorna progresivamente a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento, aunque en algunos pacientes puede ser necesario un período de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod. El uso de inmunodepresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Dropton® puede llevar a un efecto adicional en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con fingolimod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Dropton®, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este período para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

PRECAUCIONES

INTERACCIONES CON LAS DROGAS

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de fingolimod.

Ketoconazol

La administración concomitante de fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de fingolimod y fingolimod fosfato

(AUC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

Carbamazepina

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de fingolimod 2 mg redujo el AUC de fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%.

Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4

Por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de sus metabolitos.

Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de fingolimod sobre otras sustancias

Fingolimod es improbable que interactúe con sustancias que predominantemente se aclaran mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras

Ciclosporina

La administración concomitante de fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de fingolimod. Por ello, no se espera que fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

Anticonceptivos orales

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

Interacción debido al empleo concomitante de otras sustancias

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

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

También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos sobre el sistema inmunitario, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación

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

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Dropton® no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. Si se considera el tratamiento con Dropton® en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

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

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

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

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

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

Según los hallazgos de estudios en animales, fingolimod puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de

reproducción animal realizados en ratas y conejos, se observó toxicidad en el desarrollo con la administración de fingolimod en dosis inferiores a la dosis humana recomendada. Se debe informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo acerca del riesgo potencial para el feto. Debido a que se tarda aproximadamente 2 meses en eliminar fingolimod del organismo, se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante y hasta 2 meses después de suspender el tratamiento con fingolimod.

Esclerosis Múltiple Tumefactivas

Se han observado recaídas de Esclerosis Múltiple con lesiones desmielinizantes tumefactivas en las imágenes durante el tratamiento con fingolimod y después de la suspensión de fingolimod en la etapa poscomercialización. La mayoría de los casos informados de EM tumefactivas en pacientes que recibieron fingolimod ocurrieron dentro de los primeros 9 meses después del inicio de fingolimod, pero la EM tumefactiva puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. También se han informado casos de EM tumefactivas dentro de los primeros 4 meses después de la interrupción de fingolimod. Se debe considerar la EM tumefactiva cuando ocurre una recaída grave de la EM durante el tratamiento con fingolimod, especialmente durante el inicio o después de la suspensión de fingolimod, lo que requiere una evaluación por imágenes y el inicio del tratamiento adecuado.

Estudios en animales jóvenes

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

POBLACIONES ESPECIALES

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (Ver sección Contraindicaciones) 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 Dropton®, ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección “Advertencias”).

El material informativo para el médico también incluye medidas específicas. La paciente debe consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado. Estas medidas se deben implementar antes de recetar fingolimod a pacientes de género femenino y durante el 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 (ver sección “Advertencias”).

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 (ver sección “Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad”). 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 (ver sección “Contraindicaciones”). El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver sección “Advertencias”). Si una mujer 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 (ver sección “Advertencias”). Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Dropton® deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección “Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dropton® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

A continuación, se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, llevados a cabo por el laboratorio de referencia con fingolimod 0,5 mg. También se notifican las reacciones adversas procedentes de la experiencia post-comercialización con fingolimod mediante reportes 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).

Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	
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***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune*** Edema periférico***
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	

Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod***

Trastornos oculares

Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular

Trastornos cardiacos

Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	Inversión de la onda T***

Trastornos vasculares

Frecuentes:	Hipertensión
-------------	--------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Diarrea
Poco frecuentes:	Náuseas***

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:	Eczema Alopecia Prurito
-------------	-------------------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes:	Dolor de espalda
Frecuentes:	Mialgia Artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:	Astenia
-------------	---------

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamil transferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Pérdida de peso*** Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos

*No notificado en los ensayos clínicos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSDORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

**En la experiencia post-comercialización 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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 (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

Edema macular

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

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

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 latidos por minuto en fingolimod 0,5 mg. En los pacientes que recibieron tratamiento con fingolimod 0,5 mg raramente se observó una frecuencia cardíaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. El ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, esto ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta- 1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2% de los pacientes adultos con tratamiento con fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia post-comercialización, durante el período de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total transitorio, que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Las anomalías en la conducción reportadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Durante la experiencia poscomercialización, se han reportado casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con fingolimod es incierta.

Presión arterial

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. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento. Casos similares pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de fingolimod.

Función hepática

En pacientes adultos y pediátricos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq 3x$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ ULN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento.

En ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod. En un pequeño número de pacientes que experimentaron elevaciones de ALT de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos similares a encefalomielitis aguda diseminada (EMAD).

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de fingolimod en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con fingolimod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV₁ fue de 2,7% para fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma de tipo heterogéneo, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia post-comercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma no Hodgkin (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia post-comercialización, incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (micosis fungoide).

Síndrome hemofagocítico

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

Población pediátrica

En un ensayo pediátrico controlado el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron fingolimod 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en un 0,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con fingolimod.

Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.

SOBREDOSIFICACIÓN

En voluntarios adultos sanos, fueron bien toleradas 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 molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardíaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento. Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total transitorio, que se resolvieron espontáneamente.

Si la sobredosis constituye la primera exposición a fingolimod, es importante monitorear a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm en adultos, <55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o <60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años y hasta menores de 12 años o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva a tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, en su envase original.

*Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.*

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Laboratorios Richmond cuenta con el programa llamado Empaticemos dirigido a pacientes de esclerosis múltiple.

Datos de contacto:

0800-777-7224

empaticemos@richmondlab.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 58096

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

“Fecha de última revisión.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-51218431- RICHMOND -prospectos - Certificado N58.096

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DROPTON®
FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO) 0,5 mg
COMPRIMIDOS- USO ORAL

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido contiene:

Principio activo: fingolimod (como clorhidrato)0,5 mg
Excipientes: manitol granular CD , estearato de magnesio.....c.s.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

1) ¿QUÉ ES DROPTON® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

¿Qué es Dropton®?

El principio activo de Dropton® es fingolimod.

¿Para qué se utiliza Dropton®?

Dropton® se utiliza en adultos y pacientes pediátricos (de 10 años de edad o mayores) que tengan un peso mayor a 40 kg. para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente (que cursa con brotes de esclerosis múltiple), particularmente en:

- Pacientes que no responden al tratamiento a pesar de haber recibido un tratamiento para la esclerosis múltiple.
- ó
- Pacientes que rápidamente desarrollan esclerosis múltiple grave.

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

¿Cómo funciona Dropton®?

Dropton® 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. Dropton® también reduce algunas de las respuestas inmunitarias de su organismo.

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR DROPTON® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Dropton®?

Usted no debe tomar Dropton® si:

- Tiene una respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- Tiene una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- Tiene un cáncer activo.
- Tiene problemas graves del hígado.
- 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.
- 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 Dropton®.
- Está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- Está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.
- Es alérgico al fingolimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente aplica a usted, informe a su médico antes de tomar Dropton®.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Dropton®?

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

- Tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).
- Le han dicho que tiene un electrocardiograma anómalo.
- Tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (p. ej. mareo, náuseas o palpitaciones).
- Está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardíaco (tales como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- Tiene antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope).
- Tiene pensado vacunarse.
- Nunca ha tenido la varicela.
- 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).
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene la presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos.
- Tiene problemas pulmonares graves o tos del fumador.

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

Advertencias y precauciones

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latidos del corazón irregulares

Al inicio del tratamiento, Dropton® 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 marcados, informe a su médico ya puede necesitar un tratamiento de forma inmediata. Dropton® 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 Dropton®, 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 Dropton® y tras el periodo de control de 6 horas. Su médico podrá controlarle de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del periodo de 6 horas tiene un ritmo cardíaco muy lento o decreciente, o si su electrocardiograma muestra anomalías, necesitará ser controlado durante un periodo 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 Dropton® tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomando Dropton® 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 Dropton® no sea adecuado para usted.

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

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

Si nunca ha pasado la varicela

Si no ha contraído 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 Dropton® requiera vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con Dropton® una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones

Dropton® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Dropton® (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, 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 esclerosis múltiple 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, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte. Su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar de tomar Dropton®.

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

Edema macular

Antes de iniciar el tratamiento con Dropton®, 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 Dropton®, 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. Dropton® 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 Dropton®.

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 Dropton®.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de esclerosis múltiple (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.

Esclerosis Múltiple Tumefactivas

Se han observado recaídas de Esclerosis Múltiple con lesiones desmielinizantes tumefactivas en las imágenes durante el tratamiento con fingolimod y después de la suspensión de fingolimod en la etapa poscomercialización. La mayoría de los casos informados de EM tumefactivas en pacientes que recibieron fingolimod ocurrieron dentro de los primeros 9 meses después del inicio de fingolimod, pero la EM tumefactiva puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. También se han informado casos de EM tumefactivas dentro de los primeros 4 meses después de la interrupción de fingolimod. Se debe considerar la EM tumefactiva cuando ocurre una recaída grave de la EM durante el tratamiento con fingolimod, especialmente durante el inicio o después de la suspensión de fingolimod, lo que requiere una evaluación por imágenes y el inicio del tratamiento adecuado.

Pruebas de la función hepática

Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar Dropton®. Dropton® 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 Dropton®, informe inmediatamente a su médico.

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

Presión arterial alta

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

Problemas pulmonares

Dropton® 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 Dropton® 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 Dropton®, ya que si no lo hiciera puede que el médico no comprenda los resultados de los análisis. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Dropton®, 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, su médico puede indicarle interrumpir el tratamiento con Dropton®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con Dropton®. 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 Dropton® porque puede ser grave.

Cáncer

En pacientes con esclerosis múltiple que han sido tratados con Dropton® se han notificado casos 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 Dropton®, 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 Dropton®. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarlo de forma regular.

En pacientes con esclerosis múltiple que han sido tratados con Dropton® se ha notificado un tipo de cáncer del sistema linfático (linfoma).

En pacientes que recibieron fingolimod la incidencia de carcinoma de células basales (CCB) fue del 2% , y en pacientes que recibieron placebo fue del 1%.

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:

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

Lesiones del cerebro inusuales asociadas a brotes de la esclerosis múltiple

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

Cambio de otros tratamientos a Dropton®

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a Dropton® 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 Dropton®.

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 Dropton® es adecuado para usted.

Mujeres en edad fértil

Si Dropton® se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con Dropton® 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 Dropton®. Su médico ginecólogo le explicará qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma Dropton®.

Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces (ver sección “Embarazo y lactancia”).

Empeoramiento de la esclerosis múltiple tras la interrupción del tratamiento con Dropton®

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

Informe a su médico inmediatamente si cree que su esclerosis múltiple está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Dropton®, ya que podría ser grave (ver en sección “¿Cómo debo tomar Dropton®?”: “Si interrumpe el tratamiento con Dropton®” y también sección “¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Dropton®?”).

Ancianos

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

Otros medicamentos y Dropton®

Informe a su médico 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 utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, como interferón beta, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar Dropton® junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también “No use Dropton®”).
- 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 Dropton® 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 periodo de tiempo.

- Medicamentos que enlentecen el ritmo cardiaco (por ejemplo, los betabloqueantes como el atenolol). El uso de Dropton® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardiaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Dropton®.
- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar Dropton®, ya que esto podría intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón (ver también el apartado “No tome Dropton®”).
- Otros medicamentos:
- inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azoles, claritromicina o telitromicina.
- carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de Dropton®).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Si está embarazada o en periodo 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 Dropton® durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedarse embarazada y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.

Si Dropton® se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a Dropton® 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 Dropton® 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 Dropton® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar medidas anticonceptivas eficaces para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico ginecólogo acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

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

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Dropton® informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver en sección “¿Cómo debo tomar Dropton®?”: “Si interrumpe el tratamiento con Dropton®” y también sección “¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Dropton®?”). Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

Lactancia

Durante el tratamiento con Dropton® no deberá dar el pecho. Dropton® 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, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que Dropton® pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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 Dropton®. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3) ¿CÓMO DEBO TOMAR DROPTON®?

La vía de administración de Dropton® es oral (por boca).

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

Tome Dropton® como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y la duración.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

No cambie su dosis como así tampoco suspenda la administración de Dropton® sin consultar primero con su médico.

No exceda la dosis recomendada. Dropton® se usa por vía oral.

Tome Dropton® una vez al día con un vaso de agua. Los comprimidos de Dropton® siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

Puede tomar Dropton® con o sin alimentos.

La toma de Dropton® 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 Dropton®, consulte con su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma Dropton® en exceso, llame a su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si ha estado tomando Dropton® 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 Dropton® 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 periodo 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 Dropton®

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

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

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

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con Dropton® y de qué modo. Informe a su médico inmediatamente si cree que su esclerosis múltiple está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Dropton®, ya que podría ser grave.

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

4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER DROPTON®?

Como con cualquier medicamento, los pacientes tratados con Dropton® pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

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 y ardor intenso), 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

DROPTON®

- 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
- Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia y también se han notificado en pacientes pediátricos tratados con Dropton®.
- Pérdida de peso.

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
- Convulsiones, ataques

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

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). 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 Dropton®
- 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 esclerosis múltiple. 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 esclerosis múltiple 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 Dropton®, pueden reaparecer los síntomas de la esclerosis múltiple y pueden ser peores de lo que eran antes o durante el tratamiento.
- Forma autoinmune de anemia (descenso en la cantidad de glóbulos rojos) en la que se destruyen los glóbulos rojos (anemia hemolítica autoinmune).

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 en la sección “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Dropton®?”)
- Hipertensión (Dropton® 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):

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

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Dropton®. Para obtener más información, consulte a su médico.

5) PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 28 comprimidos de Dropton®.

6) CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente, desde 15 °C hasta 30 °C, en su envase original.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento, que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- No use este medicamento si el estuche o el blíster está dañado.
- No tire los medicamentos como cualquier otro residuo. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

Este prospecto resume la información más importante de Dropton®, para mayor información, y ante cualquier duda consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.**

Laboratorios Richmond cuenta con el programa llamado Empatizamos dirigido a pacientes de esclerosis múltiple.

**Datos de contacto:
0800-777-7224
empatizamos@richmondlab.com**

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

CERTIFICADO N° 58096

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

“Fecha de revisión última.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-51218431- RICHMOND -inf pacientes - Certificado N58.096.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 09:33:27 -03:00