



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

DISPOSICIÓN N°

1 6 6 8

BUENOS AIRES, **20 FEB 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003655-13-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



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

DISPOSICIÓN Nº **1668**

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

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

Que por expediente 1-0047-0000-4064-13-5 la firma recurrente tiene aprobado el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

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

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



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

DISPOSICIÓN Nº

1668

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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



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

DISPOSICIÓN Nº

1 6 6 8

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTICULO 6º- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A., deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo presentado por Expediente 1-47-4064-13-5, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º-. Hácese saber a la firma LABORATORIO LKM S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente Disposición , cuando consideraciones de salud publica así lo ameriten.

ARTICULO 8º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



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

DISPOSICIÓN N° **1668**

ARTICULO 9º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003655-13-0

DISPOSICIÓN N°: **1668**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1668

Nombre comercial: MODINA.

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD.

Industria: ARGENTINA.

Nombre y/o razón social de los establecimientos elaboradores: VICROFER S.R.L.,
HLB PHARMA GROUP S.A. y LABORATORIOS FRASCA S.R.L.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PCIA. DE
BUENOS AIRES; AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054, SAN ISIDRO, PCIA. DE
BUENOS AIRES; GALICIA 2652 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre y/o razón social de los establecimientos acondicionadores alternativos:
LABORATORIOS ARGENPACK S.A. y SLANGER S.A.

Lugar/es de acondicionamiento: AZCUENAGA 3944/54, MONTEAGUDO 365/71,
VILLA LYNCH, PCIA DE BUENOS AIRES; HIPOLITO IRIGOYEN 3781, SAN MARTIN,
PCIA. DE BUENOS AIRES.



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

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

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: MODINA.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: GELATINA 47.485 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.96 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.015 mg, MANITOL 46.48 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS, SIENDO EL ULTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS, SIENDO EL ULTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

X
M
[Firma]



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA
AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

1668


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II.

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1 6 6 8


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1668

**PROYECTO DE ESTUCHE****MODINA
FINGOLIMOD 0,5 MG****Cápsulas duras****Venta Bajo Receta
LOTE****Industria Argentina
Vencimiento**

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg)	0,50 mg
Manitol	46,48 mg
Estearato de magnesio	0,96 mg
Componentes de la Cápsula	
Dióxido de Titanio	0,015 mg
Gelatina incolora	47,485 mg

Posología : Ver prospecto interno

Presentación: envases conteniendo 14 capsulas

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”**

***MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS***

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

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676 San Fernando Provincia: Buenos Aires


Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

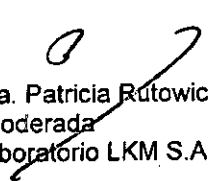

Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

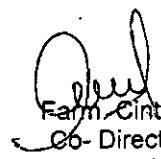
1668



Nota : Igual texto para las presentaciones de 28, 56 y 280 capsulas, este ultimo para Uso Hospitalario Exclusivo

[A large diagonal line is drawn across the center of the page.]


Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1668



PROYECTO DE PROSPECTO

MODINA FINGOLIMOD 0,5 MG Cápsulas duras

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg)	0,50 mg
Manitol	46,48 mg
Estearato de magnesio	0,96 mg
Componentes de la Cápsula	
Dióxido de Titanio	0,015 mg
Gelatina incolora	47,485 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inmúnomodulador

CODIGO ATC

L04A A27

INDICACIONES Y USO

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

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 Fingolimod-fosfato se une a los receptores 13 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a receptores S1P 1, 3 y 4 localizados en las células neurales del sistema nervioso central. 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.

Página 1 de 20

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1668



Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central, 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.

Farmacodinamia

Efectos sobre el Sistema inmunitario

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 periodo 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.

Efectos sobre la frecuencia y ritmo cardiaco

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardiaca y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardiaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardiaco 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 cardiaco.

P
Página 2 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

7668



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.

Efectos sobre la función pulmonar

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, ó 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 vía aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

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

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (t_{max} de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las mismas son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera la C_{max} de Fingolimod o Fingolimod-fosfato ni la exposición (AUC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente en los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod-fosfato tiene una captación menor que Fingolimod en células sanguíneas ($< 17\%$).

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 1.200 ± 260 litros.



Absolutamente Confiable

1668



Metabolismo

En humanos, Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod-fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación oxidativa mayoritaria a través de la isoenzima citocromo P450 4F2 y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod.

Después de la administración oral de [¹⁴C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, 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

Insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de Fingolimod y Fingolimod-fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada. No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la C_{max} de Fingolimod, pero la AUC de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%.

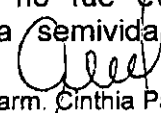
En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C_{max} de Fingolimod-fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La semivida de eliminación aparente de

Página 4 de 20

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

7668



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

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada.

Población Geriátrica

Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Fingolimod en los pacientes menores de 18 años de edad. Fingolimod no está indicado para uso pediátrico

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

Población destinataria en general

La dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual. Se aconseja cautela a la hora de sustituir un tratamiento con natalizumab por Fingolimod.

El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1), aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

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

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

- Si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es < 45 latidos por minutos o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.



Absolutamente Confiable

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

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

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo 11) o mayor, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión desregulada o períodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes.

Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT ($QT_c > 470$ ms (mujeres) o > 450 ms (varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, o en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 horas con ECG continuo bajo supervisión médica.

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (p.ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con Fingolimod también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca.

El uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Fingolimod puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

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

Página 6 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



1 6 6 8



Absolutamente Confiable

Si el tratamiento con Fingolimod se interrumpe más de dos semanas podrían repetirse los efectos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca al reanudarlo, en cuyo caso valen las mismas precauciones que se aplican al instaurar la terapia.

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

Si se suspende el tratamiento con Fingolimod por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento; podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera de la primera dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis.

Son recomendados después de la interrupción de un día o más; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debería disponer de un examen oftalmológico.

Poblaciones especiales

Población Geriátrica

MODINA debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más

Población pediátrica

MODINA, no está indicado en niños. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños de 0 a 18 años.

Alteración renal

MODINA: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

Alteración hepática

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

Pacientes diabéticos

MODINA debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, se aconseja realizar exámenes oftalmológicos de forma regular.



Absolutamente Confiable

91.15 0.6



CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

-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. Por tanto, se deben observar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y es máximo en aproximadamente 4-5 horas. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un 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.

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con un ritmo cardíaco inferior a 55 latidos por minuto, pacientes que simultáneamente reciben terapia con beta bloqueantes o con historia de síncope.

Fingolimod tampoco se ha estudiado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado o superior, síndrome del seno enfermo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardiovascular significativa. El uso de Fingolimod en estos pacientes debe basarse en la evaluación del riesgo/beneficio y durante el inicio del tratamiento se recomienda la observación minuciosa del paciente debido a las posibles alteraciones graves en el ritmo cardíaco. Antes del inicio del tratamiento en estos pacientes, se recomienda el consejo de un cardiólogo.

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.

Página 8 de 20

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

076 6 1



Como el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución del ritmo cardiaco, Fingolimod no debe co-administrarse con estos medicamentos.

Al inicio del tratamiento debe tenerse precaución en pacientes que reciben beta bloqueantes, u otras sustancias que puedan disminuir el ritmo cardiaco (por ej., verapamil, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debido al efecto aditivo que tienen sobre el ritmo cardiaco

Si se interrumpe el tratamiento con Fingolimod durante más de 2 semanas, y luego se reanuda, pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular, por lo que deben aplicarse las mismas precauciones que con el inicio de tratamiento.

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

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej., dentro de un periodo de 6 meses). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica, y cuando existan 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 Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe hacerse la medición de los anticuerpos para el virus varicela zóster (VZV) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VZV. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, deberá considerarse la vacunación de aquellos pacientes con anticuerpos negativos.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir que el efecto de la vacunación sea completo.

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Fingolimod deben ser entrenados para notificar a su médico síntomas de infección.

En pacientes que desarrollan una infección grave deberá considerarse la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento se evaluará la ecuación riesgo/beneficio

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 periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

Página 9 de 20

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Cynthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

11668



Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,4% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. 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 con esclerosis múltiple y diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis, sean evaluados por un oftalmólogo antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular.

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

Función hepática

Durante los ensayos clínicos, ocurrió un aumento de las transaminasas en un 8,5% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. Las transaminasas hepáticas se incrementaron 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos mayores a 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la re exposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con el uso de Fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

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

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

Se debe disponer de un hepatograma reciente (p.ej. de los últimos 6 meses) antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los Meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP).

Página 10 de 20

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Firm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1 6 6 8



Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios que implica para el paciente la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

A pesar de que no existen datos para establecer que pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando se utilice Fingolimod en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

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 linfocitarios. 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 y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Fingolimod.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del mismo. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observó un leve descenso dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables.

Página 11 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cynthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



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

Tratamiento previo con inmunosupresores

Cuando se cambia a los pacientes de interferón o acetato de glatiramer a Fingolimod, no es necesario un periodo de aclaramiento (lavado), asumiendo que se ha resuelto cualquier efecto inmune (por ej. citopenia) de los citados tratamientos.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición concomitante, y del mismo modo los efectos inmunes concomitantes, podrían ocurrir hasta los 2-3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con Fingolimod fue iniciado inmediatamente. Por consiguiente, cuando se cambia a los pacientes de natalizumab a Fingolimod se requiere precaución.

Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Fingolimod para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

Vacunación

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

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses posterior a la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con Fingolimod.

El uso de inmunodepresores inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

Datos pre clínicos sobre seguridad

Datos de Carcinogénesis, Mutagenicidad y trastornos de fertilidad

Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos afectados en las distintas especies fueron: el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); 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.

Página 12 de 20

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01


Fanny Cinthia Papicchio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1668



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. 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.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben co-administrarse 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 inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de la tasa de infecciones.

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.

Página 13 de 20

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1668



Al inicio del tratamiento en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardiaco. En pacientes que ya están tomando una sustancia que disminuye el ritmo cardiaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con Fingolimod.

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. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC). Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

Efecto de Fingolimod sobre otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que se metabolizan predominantemente mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

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. Es improbable que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod.

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.

Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de Fingolimod y Fingolimod P.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto, y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod.

Como la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este periodo.

Página 14 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de Fingolimod.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

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).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes:

Frecuentes:

Infecciones por virus influenza

Infecciones por virus herpes

Bronquitis

Sinusitis

Gastroenteritis

Infecciones por tiña

Neumonía

Poco frecuentes:

Página 15 de 20

Dra. Patricia Rutowicz

Apoderada

Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

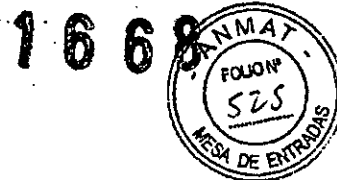
Firm. Cinthia Papiccio

Co-Directora Técnica

Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Linfopenia
Leucopenia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión
Poco frecuentes: Ánimo depresivo

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza
Frecuentes: Mareo
Parestesia
Migraña

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa
Dolor ocular
Poco frecuentes: Edema macular

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia
Bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos
Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eczema
Alopecia
Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Incremento de alanina transaminasas (ALT)

Página 16 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Frecuentes:

Incremento de Gamma-glutamyl transferasa (GGT)
Incremento de enzimas hepáticas
Resultados anormales en las pruebas de función hepática
Incremento de triglicéridos sanguíneos
Disminución del peso

Poco frecuentes:

Disminución del recuento de neutrófilos

1668



Descripción de reacciones adversas relevantes

Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) utilizando la dosis de 0,5 mg fue similar al grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, neumonía, comparado con placebo.

A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes resultantes de infección por virus herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente al que el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de esclerosis múltiple.

Edema macular

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,4% 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 mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la re exposición 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, 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 en la conducción auriculoventricular.

Página 17 de 28

Rev. 01

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

1668



En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 4-5 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 8 latidos por minuto en Fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg.

El ritmo cardíaco volvió a los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico.

La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que 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 electrocardiograma) en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,5% de los pacientes con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado 1 caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos. El paciente se recuperó espontáneamente.

Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, 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.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.

Transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 8% y 2% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas de $\geq 3x$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ ULN, respectivamente. Después de la re exposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento.



Absolutamente Confiable

176 38



En los ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado eventos en el sistema nervioso en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebro vasculares isquémicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos parecidos a encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observó disminución leve dosis dependiente en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que luego permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió luego de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

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

SOBREDOSIFICACION)

Página 19 de 20
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01


Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que luego permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió luego de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

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

SOBREDOSIFICACION

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular.

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) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz, en su envase original.

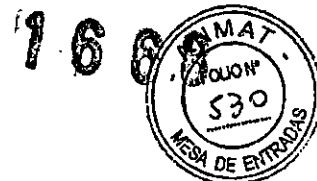
PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este ultimo para Uso Hospitalario Exclusivo.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada Lega
Laboratorio LKM S.A.

Earn Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular.

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) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz, en su envase original.

PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este ultimo para Uso Hospitalario Exclusivo.

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676 San Fernando Provincia: Buenos Aires

Fecha última revisión...../...../.....

Página 21 de 21

Dra. Patricia Rutowicz

Apoderada

Laboratorio LKM S.A.

Rev. 01

Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

7083



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"MODINA"

FINGOLIMOD 500

Cápsulas duras

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.**

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ ES "Modina" Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

"Modina" es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra por vía oral (es decir, por la boca). Modina no cura la esclerosis múltiple, pero ayuda a disminuir el número de recidivas y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR "Modina"?

Informe a su médico si ha padecido o padece alguna de las siguientes condiciones médicas:

- Latidos cardíacos anormales o irregulares (arritmia).
 - Antecedentes de accidente cerebrovascular.
 - Problemas de corazón, incluyendo ataque cardíaco o angina (dolor en el pecho).
 - Antecedentes de desmayos (síncope).
 - Fiebre o una infección, o si su respuesta inmunitaria está debilitada a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen el sistema inmunitario.
- Informe a su médico si ha tenido varicela o si ha recibido o tiene pensado recibir la vacuna contra la varicela. Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra el virus, y puede decidir vacunarlos si Ud. no posee los

Rev. 00
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1

Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



anticuerpos contra este virus. En este caso, Ud. comenzará el tratamiento con "Modina" un mes después de completado el ciclo de vacunación.

- Trastornos visuales, especialmente una inflamación en los ojos llamada uveítis.
 - Diabetes.
 - Problemas respiratorios, incluso durante el sueño.
 - Problemas hepáticos.
 - Presión arterial elevada.
 - Si Ud. está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo. "Modina" puede perjudicar a su bebé. Hable con su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. Avísele de inmediato al médico si Ud. quedase embarazada durante el tratamiento con "Modina" o en los dos meses posteriores al mismo. Si Ud. es una mujer en edad fértil, deberá utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con "Modina" y durante al menos 2 meses después de concluido el mismo.
- Registro de embarazos: Existe un registro para aquellas mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con "Modina". Si Ud. quedase embarazada mientras está recibiendo "Modina", hable con su médico acerca de cómo registrarse en el Registro de Embarazos de "Modina". El propósito de este registro es reunir información sobre su salud y la salud de su bebé.
- Si Ud. está amamantando o planea amamantar a su bebé, dígaselo a su médico. Se desconoce si "Modina" pasa a la leche materna. Ud. y su médico deberán decidir si continuar o no con la lactancia durante el tratamiento con "Modina". No deben hacerse ambas cosas.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o que ha tomado recientemente, incluso los comprados sin receta, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. En particular, informe a su médico si está tomando medicamentos que afectan su sistema inmunitario, o si los hubiera tomado en el pasado.

Conozca bien los medicamentos que está tomando. Lleve un listado de los mismos para mostrar a su médico o farmacéutico cada vez que adquiriera un nuevo medicamento. El uso concomitante de "Modina" con otros medicamentos puede provocar efectos adversos graves.

En particular, informe a su médico si está recibiendo vacunas. Avísele a su médico si ha sido vacunado durante el mes previo al tratamiento con "Modina". Ud. no debe recibir vacunas durante el tratamiento con "Modina" y hasta al menos 2 meses después de finalizado el mismo. Ciertas vacunas pueden provocarle las mismas infecciones que esas mismas vacunas deberían evitar, y es posible que otras vacunas no tengan el efecto deseado.

-Usted no debe tomar "Modina" si...

- Ha tenido un ataque cardíaco, angina inestable, accidente cerebrovascular o advertencia de ACV, o ciertos tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.
- Sufre de ciertos tipos de latidos cardíacos anormales o irregulares (arritmia), incluyendo aquellos pacientes a los que en el ECG realizado antes de iniciar el

Rev. 00
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

2

Farm. Cynthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



tratamiento con "Modina" se les detectó un trastorno cardíaco denominado prolongación del intervalo QT.

- Está recibiendo ciertos medicamentos que cambian su frecuencia cardíaca.

Si se presenta alguna de las situaciones antes mencionadas, informe de inmediato a su médico.

¿CÓMO SE DEBE TOMAR "Modina"?

- Ud. deberá ser observado por un profesional durante las primeras 6 horas después de recibida la primera dosis de "Modina". Vea "*¿Cuáles son los posibles efectos adversos de "Modina"?*"
- Tome "Modina" exactamente como le ha indicado su médico.
- Tome "Modina" una vez por día.
- No sobrepase la dosis recomendada. En caso de sobredosis de "Modina", llame a su médico o dirijase de inmediato al hospital o centro de salud más cercano.
- Tome "Modina" con o sin alimentos.
- No deje de tomar "Modina" ni cambie la dosis sin antes consultar con su médico.
- Llame de inmediato a su médico si omitió una dosis de "Modina". Es probable que su médico decida observarlo durante al menos 6 horas cuando tome la siguiente dosis, en cuyo caso le realizará un ECG antes de recibir la dosis, le medirá la presión arterial y la frecuencia cardíaca a cada hora después de recibida la dosis, y le realizará un nuevo ECG 6 horas después de recibida la dosis. Si Ud. presenta ciertos tipos de problemas cardíacos, o si está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar su corazón, será monitoreado durante toda la noche por un profesional de la salud en algún centro médico después de recibida la dosis de "Modina".
- Si Ud. experimenta serios eventos adversos después de recibida la dosis de "Modina", especialmente aquellos eventos que requieren tratamiento con otros medicamentos, deberá permanecer en el consultorio o en el centro médico para ser monitoreado durante la noche. Después de observado durante la noche, también será controlado durante al menos 6 horas después de recibida la segunda dosis de "Modina" para descartar posibles efectos adversos. Vea "*¿Cuáles son los posibles efectos adversos de "Modina"?*"

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE "Modina"?

"Modina" puede causar reacciones adversas graves que incluyen:

Hinchazón y angostamiento de los vasos sanguíneos en el cerebro, que puede dar lugar a un sangrado repentino o ACV. En general, este problema mejora cuando se interrumpe la administración de "Modina". Llame a su médico de inmediato si Ud. presenta alguno de los siguientes síntomas:

- dolor de cabeza repentino
- ~~confusión~~

Rev. 00
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

3


Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.



- convulsiones
- pérdida de la visión
- debilidad
- problemas respiratorios

Algunas personas que toman "Modina" presentan dificultad para respirar. Llame a su médico de inmediato si tiene dificultad al respirar.

- Problemas hepáticos: "Modina" puede causar problemas hepáticos. Su médico deberá solicitarle exámenes de sangre para monitorear su función hepática antes de iniciar el tratamiento con "Modina". Llame a su médico de inmediato si Ud. presenta alguno de los siguientes síntomas:

- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago
- pérdida del apetito
- cansancio
- color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos
- orina oscura

Los efectos adversos más frecuentes de "Modina" son:

- dolor de cabeza
- gripe
- diarrea
- dolor de espalda
- pruebas anormales de la función hepática
- tos

Informe a su médico si Usted tiene algún efecto secundario que sea molesto y persistente.

¿CÓMO SE DEBE CONSERVAR "Modina"?

No lo utilice después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

- Consérvelo en el envase original, protéjalo de la humedad.
- Manténgalo fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en su envase original.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE "Modina"

En ocasiones los medicamentos se prescriben con fines diferentes de los enumerados en una Guía del medicamento. No use "Modina" para una enfermedad para la cual no fue indicado. No administre "Modina" a otras personas, aún cuando tengan los mismos síntomas que usted tiene. Puede ocasionarles daño.

Rev. 00
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

4


Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

1668



Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre "Modina". Si desea más información sobre "Modina", hable con su médico. Ud. puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre "Modina" que haya sido escrita para profesionales de la salud.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28, 56 Y 280 cápsulas duras, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando. Provincia: Buenos Aires

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

Fecha última revisión...../...../.....

Rev. 00
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

5

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Página



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003655-13-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1668**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MODINA.

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD.

Industria: ARGENTINA.

Nombre y/o razón social de los establecimientos elaboradores: VICROFER S.R.L.,
HLB PHARMA GROUP S.A. y LABORATORIOS FRASCA S.R.L.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PCIA. DE BUENOS AIRES, AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054, SAN ISIDRO, PCIA. DE BUENOS AIRES, GALICIA 2652 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre y/o razón social de los establecimientos acondicionadores alternativos:
LABORATORIOS ARGENPACK S.A. y SLANGER S.A.

Lugar/es de acondicionamiento: AZCUENAGA 3944/54, MONTEAGUDO 365/71,



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

VILLA LYNCH, PCIA DE BUENOS AIRES, HIPOLITO IRIGOYEN 3781 SAN MARTIN,
PCIA. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: MODINA.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: GELATINA 47.485 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.96 mg,
DIOXIDO DE TITANIO 0.015 mg, MANITOL 46.48 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS, SIENDO EL
ULTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS, SIENDO EL ULTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **57620**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **20 FEB 2015** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1668**


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.