



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 6138

BUENOS AIRES, 09 DE JUNIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000191-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 6138

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 6138



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FINGOLIMOD TUTEUR y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 08/04/2016 10:14:20, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 08/04/2016 10:14:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/02/2016 12:03:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/02/2016 12:03:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 24/02/2016 12:03:58 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la

## DISPOSICIÓN N° 6138



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 08/04/2016 10:14:20 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000191-15-5



CHIAL  
CUIL ?

## DISPOSICIÓN N° 6138



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT



FINGOLIMOD TUTEUR®  
FINGOLIMOD 0,5 mg  
Cápsulas duras

***Proyecto de Información para el Paciente***

***FINGOLIMOD TUTEUR® /  
FINGOLIMOD 0,5 mg  
Cápsulas duras***



FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **FINGOLIMOD TUTEUR® FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras**

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Lea esta guía de **FINGOLIMOD TUTEUR®** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

#### **1. ¿Qué es FINGOLIMOD TUTEUR® y para qué se utiliza?**

##### **¿Qué es FINGOLIMOD TUTEUR®?**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** pertenece a una clase de medicamentos conocidos como *moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1-P)*. El principio activo de **FINGOLIMOD TUTEUR®** es Fingolimod.

##### **¿Para qué se utiliza FINGOLIMOD TUTEUR®?**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza en adultos para tratar la Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EM), y se administra en forma de cápsulas.

**FINGOLIMOD TUTEUR®** no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

##### **¿Qué es la Esclerosis Múltiple?**

La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente el trabajo del cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad. El proceso lesivo del sistema nervioso central se atribuye principalmente a una respuesta anómala del sistema inmune del organismo.

Los pacientes con EM experimentan brotes repetidos de síntomas del sistema nervioso central que son un reflejo de la inflamación que ocurre en dicho sistema. Estos brotes suelen denominarse ataques, crisis, recaídas o recidivas. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden



permanecer. Esta forma de la enfermedad se llama 'Esclerosis Múltiple Recidivante', 'en recaída o remisiones' o 'Esclerosis Múltiple Recidivante-Remitente'.

Algunas personas aquejadas de Esclerosis Múltiple Recidivante notan un aumento paulatino de síntomas entre dos recidivas, lo cual es un indicio de una transición hacia otra forma de Esclerosis Múltiple (llamada forma secundaria progresiva).

### **¿Cómo funciona FINGOLIMOD TUTEUR®?**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** puede alterar la forma en que funciona el sistema inmune del cuerpo, y 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 las células responsables de la inflamación lleguen al cerebro y la médula espinal. Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la Esclerosis Múltiple. **FINGOLIMOD TUTEUR®** también puede ejercer un efecto beneficioso directo en algunas células del cerebro (células neurales) que participan en la reparación o la restricción del daño causado por la enfermedad.

En estudios clínicos, se ha observado que Fingolimod disminuye el número de ataques (en poco más de la mitad) y, por ende, el número de recidivas graves y de recidivas que requieren internación, prolonga el período sin recidiva y frena la progresión de la discapacidad (en cerca de un tercio).

Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de **FINGOLIMOD TUTEUR®** y la razón por la que se le recetó consulte a su médico.

### **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar FINGOLIMOD TUTEUR®?**

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado su médico, incluso si difieren de la información contenida en esta guía.

*Tenga un especial cuidado con FINGOLIMOD TUTEUR®:*

Antes de iniciar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** se le hará un primer electrocardiograma (ECG) con el fin de verificar el estado de su corazón; después de haber tomado la primera dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®**, al final del período de observación de 6 horas, se le hará un segundo electrocardiograma. Permanecerá usted bajo los cuidados de un profesional de la salud, que verificará cada hora su frecuencia cardíaca y su presión arterial durante un período de 6 horas. En caso de que el trazado de su electrocardiograma muestre anomalías o una frecuencia cardíaca lenta al final del período de observación de 6 horas, quizás haya que prolongar la observación durante más tiempo a cargo de un profesional de la salud, incluso durante la noche si es necesario. Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted esté comenzando de nuevo el tratamiento después de una interrupción en la terapia con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, dependiendo de la duración de la pausa y cuánto tiempo usted ha estado recibiendo el tratamiento.

Es muy importante que se verifique el estado de su corazón si alguno de los puntos siguientes aplica a usted. Su médico podría decidir que no utilice **FINGOLIMOD TUTEUR®**. Si su médico piensa que **FINGOLIMOD TUTEUR®** es bueno para usted, podría consultar primero con un cardiólogo (que es un especialista en enfermedades del corazón). Asimismo, un profesional de la salud podría mantenerlo a usted en observación durante la noche después de la toma de la primera dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®**.





**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

**No utilice FINGOLIMOD TUTEUR®:**

- Si ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV.
  - Si tiene historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que tenga un marcapaso.
  - Si el intervalo QTc  $\geq$  500 ms al inicio del tratamiento.
  - **Si está en tratamiento con sustancias para los latidos irregulares del corazón** tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol (ver "Uso de otros medicamentos").
  - Si ha sufrido reacciones de hipersensibilidad a Fingolimod o alguno de sus excipientes.
- Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico sin tomar FINGOLIMOD TUTEUR®.**

*Además informe a su médico antes de tomar FINGOLIMOD TUTEUR®:*

- **Si los latidos de su corazón son irregulares o anormales; si padece una enfermedad grave del corazón, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos cerebrales; si durante el sueño respira usted con suma dificultad o se le detiene la respiración (apnea del sueño no tratada); si corre el riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco o ya los ha padecido** (lo que se denomina prolongación del espacio QTc o del trazado electrocardiográfico). Su médico tal vez decida no administrarle a usted **FINGOLIMOD TUTEUR®** si padece alguno de estos trastornos.
- **Si su corazón late con lentitud; si al principio del tratamiento con FINGOLIMOD TUTEUR® está tomando medicamentos que reducen la frecuencia de su corazón o si tiene usted antecedentes de pérdida súbita del conocimiento (desmayo).** Su médico tal vez decida que no utilice **FINGOLIMOD TUTEUR®** o bien pida asesoramiento a un cardiólogo para que éste le sustituya sus medicamentos por otros que no reduzcan la frecuencia cardíaca o quizás decida cómo mantenerlo en observación médica después de que usted tome la primera dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®.**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento. También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes. Si su ritmo cardíaco se enlentece después de la primera dosis, podría sentirse mareado o cansado, o podría ser consciente de la lentitud de su frecuencia cardíaca. Si la frecuencia de su corazón se reduce mucho o si le sobreviene una caída de la tensión arterial, podría necesitar usted un tratamiento inmediato. En tal caso, permanecerá usted en observación durante la noche a cargo de un profesional de la salud y el mismo proceso de observación que tuvo lugar tras la primera dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®** también se aplicará para la segunda dosis.

Si alguno de los siguientes puntos aplica a usted, informe a su médico antes de tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®:**

- **Si usted no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela.** Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra este virus, y puede decidir vacunarlo si usted no tiene los anticuerpos contra este virus. En este caso, usted comenzará el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.



- **Si su respuesta inmunitaria está debilitada** (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen al sistema inmune, ver “Uso de otros medicamentos”). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. **FINGOLIMOD TUTEUR®** reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** (y hasta dos meses después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad.  
Si usted tiene una infección, dígame a su médico antes de tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®**. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y en ocasiones mortales. Antes de comenzar a tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®**, su médico confirmará si usted tiene suficientes glóbulos blancos en su sangre. Durante su tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, si usted cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, se siente como si estuviera engripado o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (estos pueden ser síntomas de meningitis), contacte a su médico de inmediato.
- **Si tiene pensado recibir una vacuna.** Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas (“vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos”) durante el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** y hasta dos meses después de su finalización (ver “Uso de otros medicamentos”).
- **Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo de ojo** (una infección conocida como edema macular), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes. El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen en el ojo si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central (la mácula) del fondo de ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes. Después de comenzar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen en el 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 permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). **FINGOLIMOD TUTEUR®** puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir durante los primeros cuatro meses de tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**. Usted tiene más probabilidades de padecer un edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación en el ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de Esclerosis Múltiple (neuritis óptica). Al principio los síntomas pueden estar ausentes. Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico podría pedir que le hagan a usted un examen del ojo, particularmente si: el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si padece una mancha ciega (escotoma) en el centro de su campo visual o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.
- **Si tiene problemas de hígado.** Usted deberá hacerse un análisis de sangre antes de comenzar a tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®** para verificar su función hepática.  
**FINGOLIMOD TUTEUR®** puede afectar la función hepática. **FINGOLIMOD TUTEUR®** puede interferir los resultados de las pruebas de la función del hígado (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, la orina anormalmente oscura, o padece náuseas, vómitos y cansancio durante el tratamiento, dígaselo a su médico de inmediato. El médico podría llevar a cabo análisis de sangre para vigilar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** si su problema hepático es grave.

- **Si padece un tipo de cáncer de piel llamado Carcinoma de Células Basales (CCB).** Consulte a su médico si nota cualquier lesión en la piel o llagas abiertas que no cicatrizan en cuestión de semanas (estos pueden ser signos de CCB).

**Dígale a su médico inmediatamente** si usted experimenta alguno de los síntomas siguientes o enfermedades **durante** el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**.

- Una condición llamada Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) ha sido comunicado raramente en pacientes con EM tratados con **FINGOLIMOD TUTEUR®**. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza severo, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Dígale a su médico si usted experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**.
- Una condición llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). La LMP es una rara infección cerebral que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Si LMP sucede, en general ocurre en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Es importante que llame a su médico de inmediato si usted tiene algún problema médico nuevo o que empeore, que haya durado varios días, incluyendo problemas con:
  - cambios en el pensamiento
  - visión
  - orientación
  - memoria
  - cambios en personalidad
  - debilidad en un lado de su cuerpo
  - el uso de sus brazos y piernas

#### **Uso de otros medicamentos**

Si usted está tomando o ha tomado recientemente los siguientes medicamentos, dígaselo a su médico:

- **Medicamentos contra los latidos irregulares del corazón**, como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol. Si usted toma tales medicamentos, el médico podría descartar el uso de **FINGOLIMOD TUTEUR®** debido a un posible efecto aditivo en los latidos irregulares del corazón.
- **Medicamentos que aminoran los latidos del corazón** como atenolol (denominado betabloqueador o betabloqueante), verapamilo, diltiazem o ivabradina (denominados antagonistas del calcio) o digoxina. Su médico puede decidir que no utilice **FINGOLIMOD TUTEUR®** o puede sugerirle una visita al cardiólogo para cambiar sus medicamentos, debido a un posible efecto aditivo en la reducción de la frecuencia cardíaca durante los primeros días de tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**.
- **Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmune**, incluidos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la EM, como  $\beta$ -interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, dimetilfumarato, teriflunomida, alentuzumab o corticosteroides debido a un posible efecto aditivo en el sistema inmune.



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

---

- **Vacunas.** Si usted necesita recibir una vacuna, busque primero el consejo de su médico. Durante el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** y hasta dos meses después de su finalización, la administración de ciertas vacunas elaboradas con virus vivos (vacunas vivas atenuadas), puede provocar las mismas infecciones que esas mismas vacunas deberían evitar, y es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado. Consulte a su médico.

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, dígaselo a su médico, incluso si los ha comprado sin receta.

#### **Toma de FINGOLIMOD TUTEUR® con alimentos y bebidas**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** puede tomarse con o sin alimentos.

#### **Personas ancianas (mayores de 65 años de edad)**

La experiencia en **FINGOLIMOD TUTEUR®** en pacientes ancianos es limitada. Ante cualquier duda, consulte con su médico.

#### **Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** no debe administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años con EM.

#### **Embarazo y lactancia**

**Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con FINGOLIMOD TUTEUR® y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo**, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con su médico acerca de los riesgos asociados al uso de **FINGOLIMOD TUTEUR®** durante el embarazo y la lactancia, y acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** y en los dos meses posteriores al mismo.

Si está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico.

**Si queda embarazada durante el tratamiento con FINGOLIMOD TUTEUR®, informe inmediatamente a su médico.** Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

**Durante el tratamiento con FINGOLIMOD TUTEUR® no deberá amamantar.** **FINGOLIMOD TUTEUR®** pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves. Si usted está en tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, consulte a su médico antes de amamantar a su bebé.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento, si usted está embarazada o en período de lactancia.

#### **Conducción de vehículos y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **FINGOLIMOD TUTEUR®** 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 **FINGOLIMOD TUTEUR®**. Durante este período de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

### **3. ¿Cómo utilizar FINGOLIMOD TUTEUR®?**



TUTEUR

**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

El tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Tome siempre **FINGOLIMOD TUTEUR®** exactamente como su médico le ha dicho. No exceda la dosis recomendada. Su médico podría solicitarle un análisis de sangre y un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento. Su primera dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®** será administrada en el consultorio de dicho profesional o en la clínica donde será observado por las siguientes 6 horas. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Tome **FINGOLIMOD TUTEUR®** una vez al día con medio vaso de agua. Puede tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®** con o sin alimentos.

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

No deje de tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®** ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, consulte a su médico.

#### **Si toma más FINGOLIMOD TUTEUR® del que debe**

Si ha tomado muchas cápsulas de **FINGOLIMOD TUTEUR®** a la vez, o si ha tomado una primera dosis por error, informe a su médico inmediatamente.

Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG, y puede decidir monitorearlo durante la noche.

#### **Si olvidó tomar FINGOLIMOD TUTEUR®**

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la dosis siguiente en el horario que corresponda. No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.

Si ha estado tomando **FINGOLIMOD TUTEUR®** durante menos de 2 semanas, y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, contacte de inmediato a su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerlo bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

#### **Si interrumpe el tratamiento con FINGOLIMOD TUTEUR®**

No deje de tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®** ni cambie la dosis que debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

**FINGOLIMOD TUTEUR®** permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en esta guía.

Si usted es mujer, ver "Embarazo y lactancia".

Si deja de tomar **FINGOLIMOD TUTEUR®** durante un día o más, durante el primer mes de tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, el efecto inicial sobre su ritmo cardíaco puede ocurrir nuevamente. Al reiniciar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®**, su médico puede decidir monitorearlo en base a su frecuencia cardíaca y la presión sanguínea cada hora, realizarle los electrocardiogramas, o supervisarlo durante la noche.

#### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FINGOLIMOD TUTEUR®?**



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

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

Los efectos pueden ser:

**Muy frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

**Frecuentes:** afectan entre 1 y 10 de cada 100 personas

**Poco frecuentes:** afectan entre 1 y 10 de cada 1000 personas

**Raros:** afectan entre 1 y 10 de cada 10000 personas

#### **Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves**

##### **Frecuentes:**

- Bronquitis, con síntomas como tos con flema, dolor de pecho y fiebre.
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.

##### **Poco frecuentes:**

- Neumonía, con síntomas como 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 (escotoma) en el centro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles

##### **Raros:**

- Una enfermedad llamada Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

##### **Casos aislados:**

- Graves irregularidades en el ritmo cardíaco que es temporal y que vuelve a la normalidad durante el período de observación de 6 horas.
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección fúngica), incluyendo la meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

#### **Otros efectos adversos**

##### **Muy frecuentes:**

- 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



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, **dígasele a su médico.**

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

- Tiña, una infección por hongos en la piel (tiña versicolor)
- Mareos
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña o jaqueca)
- Debilidad
- Sarpullido con picazón, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picazón en la piel
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertas grasas (triglicéridos)
- Dificultad para respirar
- Resultados anormales en exámenes de la función pulmonar que aparecen al mes de haber comenzado tratamiento, permanecen estables luego y revierten al discontinuar el tratamiento.
- Visión borrosa (ver información sobre edema macular en ítem 2: “¿Qué necesita saber antes de utilizar FINGOLIMOD TUTEUR®?”)
- Hipertensión arterial (FINGOLIMOD TUTEUR® puede producir un leve aumento de la presión arterial)
- Bajo nivel de los glóbulos blancos de la sangre (linfopenia, leucopenia).

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, **dígasele a su médico.**

#### **Comunicación de efectos adversos**

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

#### **5. Sobredosificación con FINGOLIMOD TUTEUR®**

Si ha tomado muchas cápsulas de FINGOLIMOD TUTEUR® a la vez, o si ha tomado una primera dosis por error, informe a su médico inmediatamente.

Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG, y puede decidir monitorearlo durante la noche.

**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/ 4658-7777

- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **6. Conservación de FINGOLIMOD TUTEUR®**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservar a temperatura menor a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

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

#### **7. Información adicional de FINGOLIMOD TUTEUR®**



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

**Composición de FINGOLIMOD TUTEUR®**

- El principio activo es Fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de Fingolimod (como clorhidrato).
- Los demás componentes son: Estearato de magnesio, Manitol, Dióxido de titanio, Azorrubina laca alumínica, Azul brillante y Gelatina.

**Presentación de FINGOLIMOD TUTEUR®**

**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg:** Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 ó 280\* cápsulas duras (\*Siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario).

***FINGOLIMOD TUTEUR® se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email:***

***[infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar)*** o

***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***

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**





FINGOLIMOD TUTEUR®  
FINGOLIMOD 0,5 mg  
Cápsulas duras

---

***Proyecto de Prospecto***

***FINGOLIMOD TUTEUR® /  
FINGOLIMOD 0,5 mg  
Cápsulas duras***



FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras

Proyecto de Prospecto

**FINGOLIMOD TUTEUR®**  
**FINGOLIMOD 0,5 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **FINGOLIMOD TUTEUR® 0,5 mg** contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: Estearato de magnesio, Manitol, Dióxido de titanio, Azorrubina laca aluminica, Azul brillante y Gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente inmunosupresor selectivo  
Código ATC: L04AA27

**INDICACIONES**

**FINGOLIMOD TUTEUR®** está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**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, 3 y 4 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre 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 de este modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión de tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indicaron que Fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la Esclerosis Múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neuronales. Fingolimod ingresa en el SNC de los seres humanos y los animales, y se ha demostrado que reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además el tratamiento con Fingolimod aumenta los niveles de factor de neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro para apoyar la supervivencia neuronal y mejorar las funciones motoras.

**Efectos farmacodinámicos**

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/ $\mu$ l (aproximadamente al 30% de los valores basales). El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/ $\mu$ l al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el recuento de linfocitos bajo. 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 (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). 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.

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

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 el Volumen Espiratorio Forzado (FEV<sub>1</sub>) y el ritmo del Flujo Espiratorio Forzado (FEF de 25-75 % de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>)). Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod de  $\geq 5$  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 vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos (Estudios 1 y 2) donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes que habían experimentado  $\geq 2$  recaídas durante los 2 años anteriores o al menos  $\geq 1$  recaída durante el año anterior, y que presentaban puntuación entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Después de la autorización de Fingolimod, se completó un tercer ensayo con la misma población de pacientes.

El Estudio 1 fue un ensayo de Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en pacientes con EMRR que no habían recibido interferón  $\beta$  ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni natalizumab al menos en los 6 meses precedentes. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recaídas. Se efectuaron evaluaciones por RMI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de evaluación principal fue la Tasa Anualizada de Recaídas (TAR).

Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Se aleatorizó a 1272 pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=425), Fingolimod 1,25 mg (n=429) o el placebo (n=418). La duración media del tratamiento fue de 717 días (Fingolimod 0,5 mg), 715 días (Fingolimod 1,25 mg) y 718,5 días (placebo).

La tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Fingolimod que en los que recibieron el placebo. El criterio de evaluación secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses se alargó considerablemente con el tratamiento de Fingolimod en comparación con el placebo. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1** y **Figuras 1 y 2**. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

**Tabla 1: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 1**

	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Placebo
<b>Criterios clínicos</b>	N=425	N=429	N=418
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,18 (p<0,001*)	0,16 (p<0,001*)	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	54	60	
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70,4 (p<0,001*)	74,7 (p<0,001*)	45,6
<u>Riesgo de progresión de la discapacidad</u>			
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96) (p=0,024*)	0,68 (0,50; 0,93) (p=0,017*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,63 (0,44; 0,90) (p=0,012*)	0,60 (0,41; 0,86) (p=0,006*)	
<b>Criterios basados en la RMI</b>			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	N=370	N=337	N=339
Mediana (media) en 24 meses	0,0 (2,5) (p<0,001*)	0,0 (2,5) (p<0,001*)	5,0 (9,8)
Número de lesiones realizadas con Gd	N=369 (mes 24)	N=343 (mes 24)	N=332 (mes 24)
Mediana (media) al			
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,3)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,1)
Mes 24	0,0 (0,2) (p<0,001* a cada tiempo)	0,0 (0,2) (p<0,001* a cada tiempo)	0,0 (1,1)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T2	N=368	N=343	N=339
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-1,7 (10,6) (p<0,001*)	-3,1 (1,6) (p<0,001*)	8,6 (33,8)

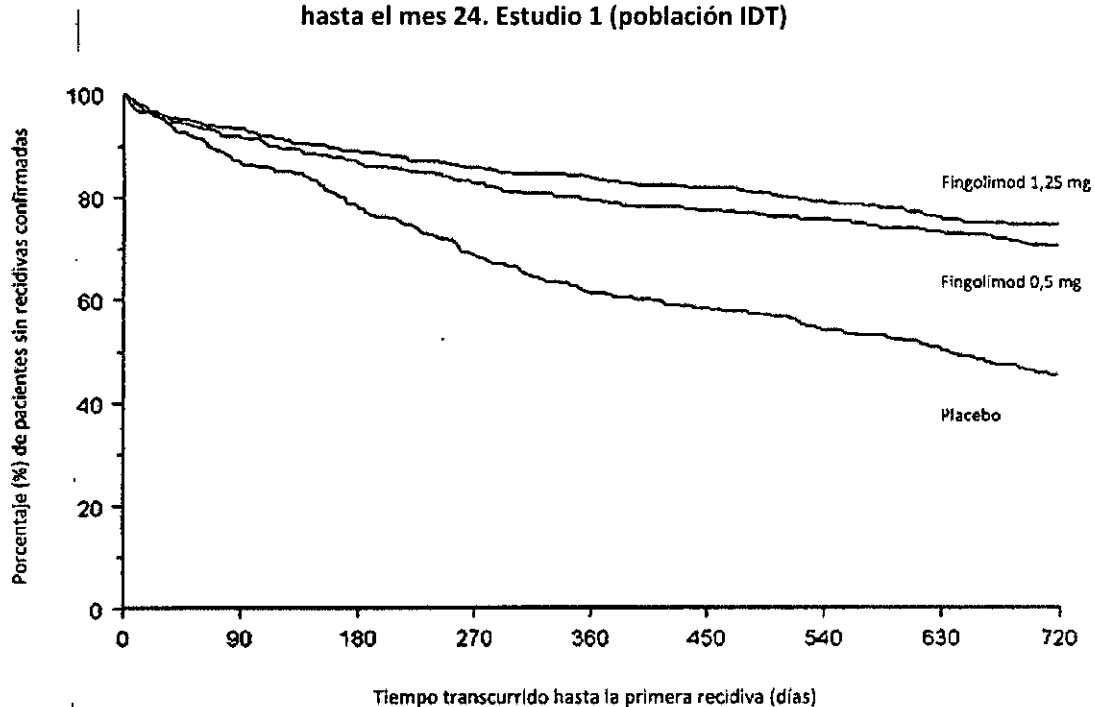
Cambio del volumen de lesiones hipointensas en T1	N=346	N=317	N=305
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	0,0 (8,8) (p=0,012*)	-0,2 (12,2) (p=0,015*)	1,6 (50,7)
Cambio del volumen cerebral	N=357	N=334	N=331
Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-0,7 (-0,8) (p<0,001*)	-0,7 (-0,9) (p<0,001*)	-1,0 (-1,3)

Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis IDT). En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable.

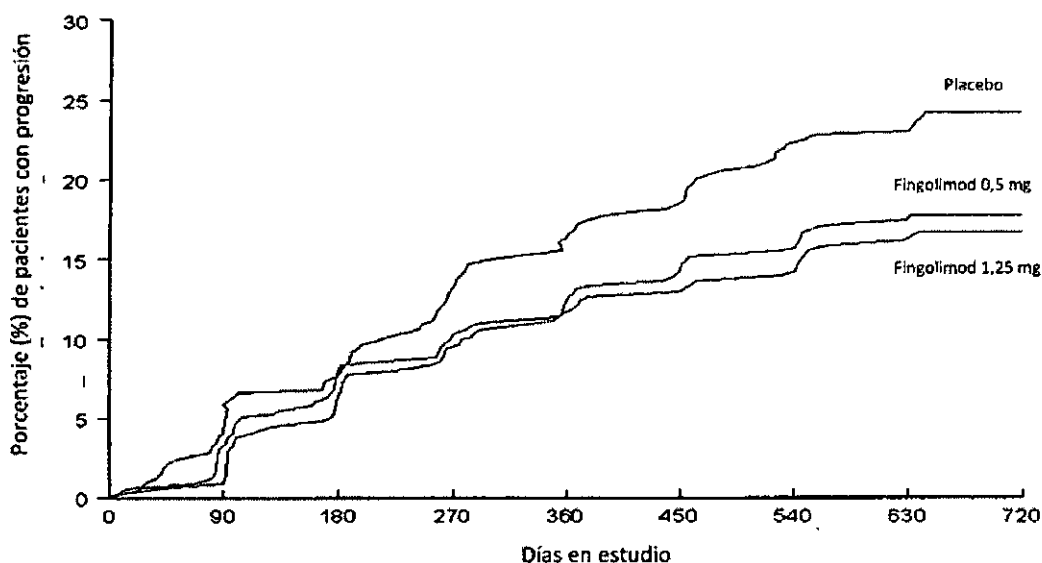
\*Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores de p: Tasa Anualizada de Recaídas (TAR) general por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recaídas, con ajuste por tratamiento, país, número de recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 ó 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expandidas por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento y país, lesiones realizadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual de lesiones y volumen cerebral por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, país y el valor inicial correspondiente.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada, hasta el mes 24. Estudio 1 (población IDT)**



**Figura 2: Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio 1 (población IDT)**



Los pacientes que completaron el Estudio 1 tenían la opción de entrar a un ensayo de extensión de dosis-enmascarada (Estudio 1e) y recibir Fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n=331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). De estos pacientes 811 (88,2%) tenían al menos 18 meses de seguimiento en la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición Fingolimod 0,5 mg, fue de 1782 días (estudio core + extensión).

Al mes 24 de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron el placebo en el estudio core tenían reducciones de 55% en la TAR, después de cambiar a Fingolimod 0,5 mg (proporción de TAR: 0,45; 95% IC: 0,32 a 0,62;  $p < 0,001$ ). La TAR para los pacientes que fueron tratados con Fingolimod 0,5 mg en el estudio core se mantuvo baja durante el estudio de extensión (TAR de 0,10 en el estudio de extensión).

El Estudio 2 tuvo un diseño similar al del Estudio 1: fue un ensayo de Fase III de dos años de duración, aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, efectuado en pacientes con EMRR que no habían recibido interferón  $\beta$  ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni tampoco natalizumab al menos en los 6 meses precedentes. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recaídas. Se efectuaron evaluaciones por RMI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de evaluación principal fue la Tasa Anualizada de Recaídas (TAR).

Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 40,5 años, duración de la enfermedad 8,9 años y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,5. Se aleatorizó a los pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=358), Fingolimod 1,25 mg (n=370) o el placebo (n=355) durante 24 meses.

La duración mediana del tratamiento fue de 719 días (Fingolimod 0,5 mg) y 719 días (placebo). Los pacientes asignados al azar al grupo de dosis 1,25 mg de Fingolimod fueron cambiados de manera ciega a recibir Fingolimod 0,5 mg cuando se dispusiera de los resultados del Estudio 1, y confirmaron un mejor perfil riesgo/beneficio con la dosis más baja. La dosis se cambió en 113 pacientes (30,5%) en este grupo de dosis, el tiempo medio en el grupo de 1,25 mg de Fingolimod fue 496,1 días y 209,8 días en el grupo de Fingolimod 0,5 mg.

La tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Fingolimod que en los que recibieron el placebo. El primer criterio de evaluación secundario clave fue el cambio en el volumen cerebral con respecto al inicio. La pérdida de volumen cerebral fue significativamente menor con el tratamiento de Fingolimod en comparación con el placebo. La otra variable secundaria

de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El riesgo de progresión de la discapacidad para Fingolimod y el grupo placebo no fue estadísticamente diferente. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 2** y **Figura 3**.

**Tabla 2: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 2**

	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Placebo
<b>Criterios clínicos</b>	N=358	N=370	N=355
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,21 ( $p < 0,001^*$ )	0,20 ( $p < 0,001^*$ )	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	48	50	
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	71,5 ( $p < 0,001^*$ )	73,2 ( $p < 0,001^*$ )	52,7
<b>Riesgo de progresión de la discapacidad†</b>			
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,83 (0,61; 1,12) ( $p = 0,227^*$ )	0,72 (0,53; 0,99) ( $p = 0,041^*$ )	
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,72 (0,48; 1,07) ( $p = 0,113^*$ )	0,72 (0,48; 1,08) ( $p = 0,101^*$ )	
<b>Criterios basados en la MRI</b>			
Cambio porcentual del volumen cerebral Mediana (media) % de cambios en 24 meses	N=266 -0,7 (-0,9) ( $p < 0,001^*$ )	N=247 -0,6 (-0,9) ( $p < 0,001^*$ )	N=249 -1,0 (-1,3)
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	N=264	N=245	N=251
Mediana (media) en 24 meses	0,0 (2,3) ( $p < 0,001^*$ )	0,0 (1,6) ( $p < 0,001^*$ )	4,0 (8,9)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al	N=269 (mes 24)	N=251 (mes 24)	N=256 (mes 24)
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,3)
Mes 24	0,0 (0,4) ( $p < 0,001^*$ a cada tiempo)	0,0 (0,2) ( $p = 0,001^*$ a cada tiempo)	0,0 (1,2)
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T2 Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	N=262 -7,1 (13,7) ( $p < 0,001^*$ )	N=242 -10,1 (-7,7) ( $p < 0,001^*$ )	N=247 0,8 (25,1)
Cambio del volumen de lesiones hipointensas en T1 Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	N=225 -9,9 (12,6) ( $p = 0,372$ )	N=209 -10,9 (-4,7) ( $p = 0,205$ )	N=209 -8,5 (26,4)

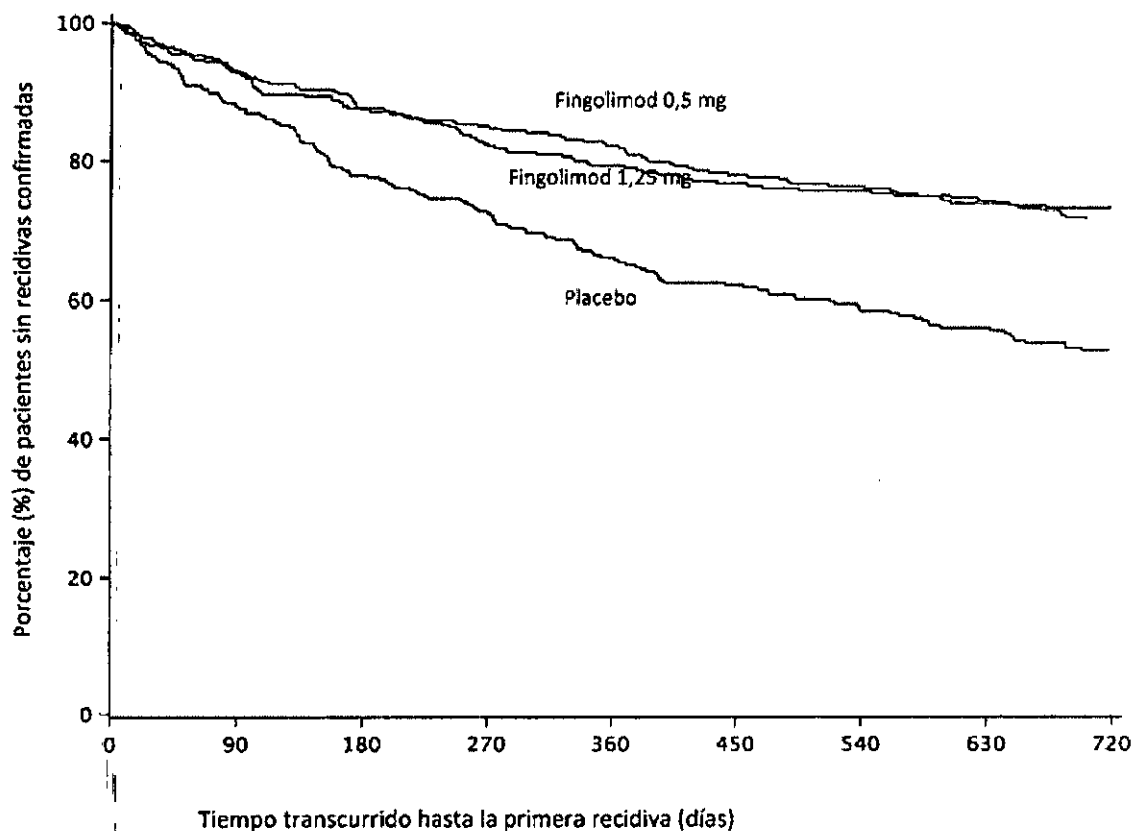
Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis IDT). En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable.

\*Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores de *p*: Tasa Anualizada de Recaídas (TAR) general por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de Recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recaídas, con ajuste por tratamiento, país, número de recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 ó 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expandidas por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento y país, lesiones realizadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual de lesiones y volumen cerebral por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, país y el valor inicial correspondiente.

†Análisis adicionales revelaron que los resultados en la población general no fueron significativos debido a progresiones de falsos positivos en el subgrupo de pacientes con EDSS basal=0 (N=62; 8,7% de la población de estudio). En los pacientes con EDSS>0 (N=651; 91,3% de la población de estudio), Fingolimod 0,5 mg mostró una reducción clínicamente relevante y estadísticamente significativa en comparación con placebo [HR=0,70; IC (0,50; 0,98), *p*=0,040], en consonancia con el Estudio 1.

**Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada, hasta el mes 24. Estudio 2 (población IDT)**



El Estudio 3 fue un ensayo de Fase III comparativo con tratamiento activo (interferón  $\beta$ -1a, 30 $\mu$ g intramuscular 1 vez por semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de 1 año de duración, efectuado en pacientes con EMRR que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la terapia con Interferón  $\beta$  o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recaídas.

Se realizaron evaluaciones por RMI el día de la selección y al mes 12. El criterio de evaluación principal fue la tasa anualizada de recaídas.

La edad media fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad fue 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Fingolimod





0,5 mg (N=431), Fingolimod 1,25 mg (N=426) o interferón  $\beta$ -1a a dosis de 30  $\mu$ g por vía muscular una vez por semana (N=435) durante 12 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 365 días (Fingolimod 0,5 mg), 354 días (Fingolimod 1,25 mg) y 361 días (interferón- $\beta$ ).

La tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Fingolimod que en los que recibieron el interferón  $\beta$ -1a. No hubo ninguna diferencia significativa entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolimod. Los criterios de evaluación claves fueron el número de lesiones T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, la que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño fue significativamente menor en los pacientes tratados con Fingolimod que en los que recibieron el interferón  $\beta$ -1a. No se apreció ninguna diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses entre los pacientes del grupo de Fingolimod y los que recibieron interferón  $\beta$ -1a al cabo de un año. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3** y la **Figura 4**.

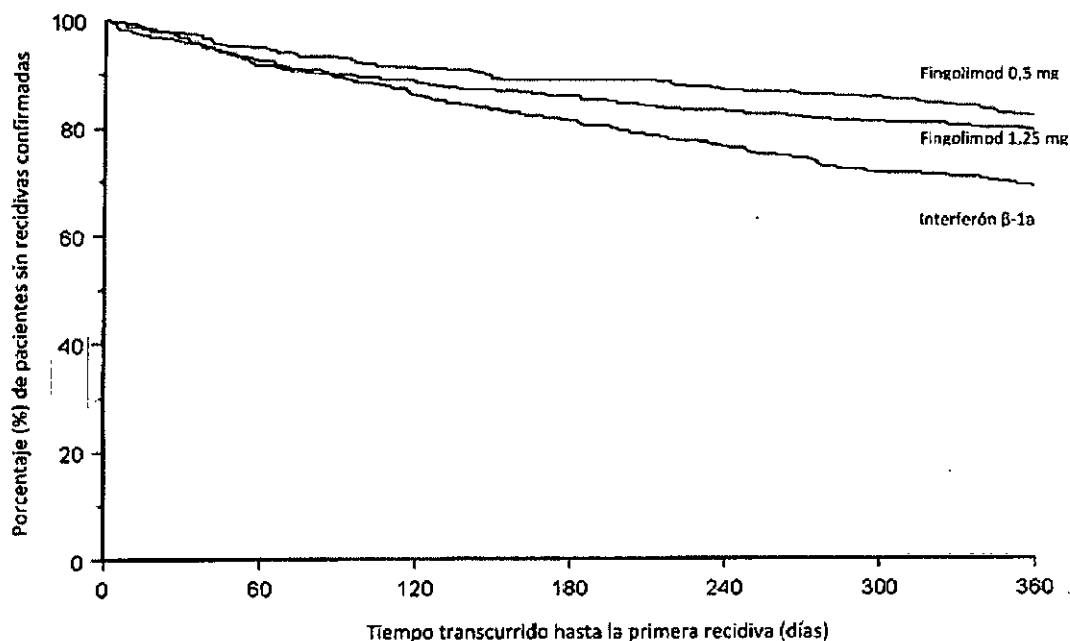
**Tabla 3: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 3**

	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Interferón β-1a 30 µm
<b>Criterios clínicos</b>	N=429	N=420	N=431
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,16 ( $p < 0,001^*$ )	0,20 ( $p < 0,001^*$ )	0,33
Reducción relativa (porcentaje)	52	38	
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	82,5 ( $p < 0,001^*$ )	80,5 ( $p < 0,001^*$ )	70,1
<u>Riesgo de progresión de la discapacidad</u> Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,71 (0,42; 1,12) ( $p = 0,209$ )	0,85 (0,51; 1,42) ( $p = 0,543$ )	
<b>Criterios basados en la RMI</b>			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño Mediana (media) en 12 meses	N=380  0,0 (1,7) ( $p = 0,004^*$ )	N=356  1,0 (1,5) ( $p < 0,001^*$ )	N=365  1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al cabo de 12 meses	N=374  0,0 (0,2) ( $p < 0,001^*$ )	N=352  0,0 (0,1) ( $p < 0,001^*$ )	N=354  0,0 (0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	N=368  -0,2 (-0,3) ( $p < 0,001^*$ )	N=345  -0,2 (-0,3) ( $p < 0,001^*$ )	N=359  -0,4 (-0,5)

Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis IDT). En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable.

\*Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05. Determinación de los valores de  $p$ : Tasa Anualizada de Recaídas (TAR) general por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de Recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recaídas, con ajuste por tratamiento, país, número de recaídas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 ó 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expandidas por regresión binominal negativa, con ajuste por tratamiento y país, lesiones realizadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual del volumen cerebral por la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

**Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada, hasta el mes 12. Estudio 3 (población IDT)**

Los pacientes que completaron el Estudio 3 tenían la posibilidad de participar en la ampliación del mismo (Estudio 3e) doble ciego. En total, 1030 pacientes del estudio core pasaron a la fase de ampliación y recibieron Fingolimod (N=357 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón β-1a a 0,5 mg y 176 pasaron de interferón β-1a a 1,25 mg de Fingolimod). En 882 de estos pacientes (85,9%), el seguimiento fue de por lo menos 12 meses durante la fase de extensión. La exposición a 0,5 mg de Fingolimod tuvo una duración acumulativa máxima de 1594 días (fase core + extensión del estudio). Después de 12 meses de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron interferón β-1a IM en el estudio core tenían reducciones 30% en la TAR, después de cambiar a Fingolimod 0,5 mg (relación TAR=0,70;  $p=0,06$ ). La TAR para los pacientes que fueron tratados con Fingolimod 0,5 mg en el estudio núcleo fue baja durante el estudio core y de extensión combinados (TAR de 0,18 hasta 24 meses).

Los resultados analizados de los Estudios 1 y 3 mostraron una reducción sistemática en la tasa anualizada de recaídas con Fingolimod (en comparación con el tratamiento de referencia) en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la Esclerosis Múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

## FARMACOCINÉTICA

### 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%.

La ingesta de alimentos no altera la  $C_{max}$  o la exposición (AUC) de Fingolimod o Fingolimod fosfato. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial.

### 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 (>99,7%). La insuficiencia renal o hepática no altera la unión a proteínas de Fingolimod ni de Fingolimod fosfato.

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1200±260 litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con Esclerosis Múltiple que recibieron Fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolimod (y Fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

#### **Biotransformación**

En humanos Fingolimod se transforma básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato, por transformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de Fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Después de la administración oral de [<sup>14</sup>C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en sangre, considerando la contribución en el AUC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23,3%), Fingolimod fosfato (10,3%), y metabolitos inactivos (como el ácido carboxílico M3 (8,3%), metabolito ceramida M29 (8,9%) y el metabolito ceramida M30 (7,3%).

#### **Eliminación**

El clearance sanguíneo de Fingolimod es 6,3±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**

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.

##### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal grave incrementa la  $C_{max}$  y el AUC de Fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la  $C_{max}$  y el AUC de Fingolimod fosfato en un 25% y un 14%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos análisis permanece inalterada. 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 (ChildPugh 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%. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50% en la insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con disfunción hepática grave (ChildPugh clase C), la  $C_{max}$  de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC aumentó en un 38%. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Aunque la insuficiencia hepática induce



cambios en la disposición (o destino) de Fingolimod y Fingolimod fosfato, la magnitud de tales cambios indica que no es necesario modificar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ChildPugh clase A o B; ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (ChildPugh clase C; ver **CONTRAINDICACIONES**).

*Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

*Población pediátrica*

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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 linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), los pulmones (aumento de peso, 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). Los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas; y la hipófisis, el estómago anterior, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso únicamente con dosis elevadas (asociadas con frecuencia a signos de toxicidad general) en diversas especies.

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.

Fingolimod no fue mutagénico en una prueba de Ames, ni en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y *in vitro*. No se observaron efectos clastogénicos *in vitro* en células de pulmón en el hámster chino V79. Fingolimod indujo aberraciones cromosómicas cuantitativas (poliploidía) en concentraciones de 3,7 µg/ml o mayores en las células V79, pero no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas *in vivo* en ratones y ratas.

Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de esperma/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. Con dosis de 1 mg/kg o mayores se apreció un aumento de la pérdida posimplantacional en las ratas y con dosis de 3 mg/kg hubo una disminución de fetos viables. Fingolimod no fue teratogénico en el conejo, especie en la que se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/kg o mayores y una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5mg/kg.

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. En un estudio de toxicidad en ratas juveniles. Los órganos afectados por efectos tóxicos no diferían de los de las ratas adultas. Las estimulaciones



repetidas con hemocianina de lapa (KLH) indicaron una respuesta moderadamente reducida durante el período de tratamiento, pero reacciones inmunitarias perfectamente normales al final del período de recuperación de 8 semanas.

Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en Esclerosis Múltiple. La dosis recomendada de **FINGOLIMOD TUTEUR®** es una cápsula de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, se debe administrar la siguiente dosis en el horario habitual.

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

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis se debe monitorear con un electrocardiograma 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 TUTEUR®** y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Antes de iniciar el tratamiento con **FINGOLIMOD TUTEUR®** se deberá disponer de un examen oftalmológico (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

#### Poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

**FINGOLIMOD TUTEUR®** debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver **FARMACOCINÉTICA**).

##### *Alteración renal*

No es necesario un ajuste de dosis de **FINGOLIMOD TUTEUR®** en pacientes con disfunción renal (ver **FARMACOCINÉTICA**).

##### *Alteración hepática*

**FINGOLIMOD TUTEUR®** debe utilizarse con cautela en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver **CONTRAINDICACIONES**). 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 (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

##### *Pacientes diabéticos*

**FINGOLIMOD TUTEUR®** no se ha estudiado en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus concomitante. **FINGOLIMOD TUTEUR®** debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). Para detectar edema macular, a estos pacientes se les debe realizar exámenes oftalmológicos en forma regular.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **FINGOLIMOD TUTEUR®** en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descriptos en **FARMACOCINÉTICA**; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

### **Modo de administración**

Debe administrarse vía oral. **FINGOLIMOD TUTEUR®** puede tomarse con o sin alimentos.

### **CONTRAINDICACIONES**

No se recomienda indicar Fingolimod en:

- Pacientes quienes en los últimos meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV.
  - Historia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o superior y/o enfermedad del nodo sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
  - Intervalo QTc  $\geq$  500 ms al inicio del tratamiento.
  - Tratamiento con antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
  - Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a Fingolimod o algunos de sus excipientes.
- En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod debe considerarse solamente si los beneficios superan ampliamente los riesgos.

### **ADVERTENCIAS**

#### **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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un Recuento Sanguíneo Completo (CSC) (p. ej, dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior).

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmunitario (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**) pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. 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.

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo corticosteroides) deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmune. Las decisiones específicas en cuanto a la posología y la duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración conjunta de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infección en los pacientes tratados con Fingolimod en los ensayos clínicos de fase III, en comparación con placebo. Basándose en estos datos, un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días) se pueden utilizar en combinación con Fingolimod (Ver **REACCIONES ADVERSAS** y **PRECAUCIONES**).

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 debe considerarse la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento debe considerarse la evaluación beneficio-riesgo.

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



Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación contra la varicela se sometan a una prueba de anticuerpos frente al Virus Varicela-Zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con Fingolimod (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El tratamiento con Fingolimod debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

### 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftálmico previo y al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo de ojo, incluyendo la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus 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 Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir 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.

### Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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.

En los pacientes que reciben 0,5 mg de Fingolimod, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes con bradicardia eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio, y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

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

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas





después de la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período del monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.

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 el monitoreo de la primera dosis, se debe establecer el monitoreo del paciente durante toda la noche en un centro médico y el monitoreo de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca 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 el monitoreo durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es <45 lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc  $\geq$ 500 mseg, el monitoreo 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 el monitoreo (al menos durante toda la noche).

Debido al riesgo de alteraciones graves de la frecuencia cardíaca, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo cardíaco 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 (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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 del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT [QTc > 470 ms (mujeres) o > 450 ms (varones)] antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, 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 (ver **PRECAUCIONES**).

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

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

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardíaco (tales como verapamilo, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (p. ej. digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. 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 AV.

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 (ver **PRECAUCIONES**)

#### **Reanudación de tratamiento después de una interrupción**

Con la reanudación del tratamiento con Fingolimod 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 Fingolimod. Se recomienda el mismo monitoreo 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 prescripto.

Se deberá instruir a los pacientes para que, si presentan algún signo o síntoma cardiológico, se pongan en contacto con un médico inmediatamente.

#### **Interrupción definitiva del tratamiento**

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

#### **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

Han ocurrido casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes con Esclerosis Múltiple que utilizaron Fingolimod durante la poscomercialización. LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que por lo general ocurre en pacientes inmunocomprometidos, y que conduce a la muerte o a una discapacidad grave. LMP ha ocurrido en pacientes que no han sido tratados previamente con Natalizumab, el cual tiene una asociación conocida con LMP, y que tampoco estaban tomando medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores concomitantemente. Los pacientes no tenían otras condiciones médicas sistémicas identificadas en curso que generen un compromiso en la función del sistema inmune, aunque un paciente tenía historia de cáncer tratado con quimioterapia varios años antes de tomar Fingolimod. Los casos han ocurrido en pacientes tratados con Fingolimod durante al menos 2 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento.

Al primer signo o síntoma sugestivo de la LMP, detener el tratamiento con Fingolimod y llevar a cabo una evaluación del diagnóstico adecuada. RMI puede evidenciarlo antes de la aparición de los signos o síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, el progreso puede llevar de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, trastornos de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria, y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad.

#### **Síndrome Hemofagocítico (SH)**

Se advierte acerca del riesgo de Síndrome Hemofagocítico (SH) en pacientes tratados con Fingolimod. El SH es un síndrome hiperinflamatorio raro, que se produce en el contexto de



infecciones, presencia de tumores malignos o alteraciones de la inmunidad, y que puede ser fatal si no se diagnostica precozmente.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema, se han reportado con el uso de Fingolimod durante la poscomercialización. Fingolimod está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Fingolimod o a cualquiera de sus excipientes (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **PRECAUCIONES**

##### **Vacunación**

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

##### **Función hepática**

En pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas 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 interrupción de Fingolimod.

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

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

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles 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 hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de bilirrubina sérica y de fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/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 de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tiene mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática



con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

#### **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible**

Se han descrito casos raros del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR 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 SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Fingolimod.

#### **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 autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia).

Generalmente se puede iniciar Fingolimod tras la interrupción de interferón o acetato de glatiramer. El período de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

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 define 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.

#### **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 y se debe tener 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 3 mm Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 2 mm Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el ensayo clínico controlado con



placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 8% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 4% 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 observaron leves disminuciones dosis-dependiente en los valores del Volumen Espiratorio Forzado (FEV<sub>1</sub>) y la Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En ensayos controlados con placebo de 2 años, la reducción del valor inicial en el porcentaje de los valores previstos para el FEV<sub>1</sub> en el momento de la última evaluación de la droga fue de 2,8% para Fingolimod 0,5 mg y 1,0% para el placebo. Para DLCO, la reducción en porcentaje desde la línea base de los valores previstos en el momento de la última evaluación de la droga fue de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 0,5% para el placebo. Los cambios en el FEV<sub>1</sub> parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de la interrupción del tratamiento. En ensayos controlados con placebo con Esclerosis Múltiple, se informó disnea en el 9% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Varios de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Fingolimod por padecer disnea inexplicable durante los estudios de extensión (no controlados). Fingolimod no ha sido probado en pacientes con Esclerosis Múltiple con función respiratoria comprometida.

Durante la terapia con Fingolimod, si está clínicamente indicado, se debe realizar una evaluación de la función respiratoria mediante una espirometría, y una evaluación de la DLCO. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver también **REACCIONES ADVERSAS**).

### **Carcinoma de células basales**

El carcinoma de células basales (CCB) se asocia con el uso de Fingolimod. En ensayos controlados con placebo de dos años de duración, la incidencia de CCB fue del 2% en los pacientes en Fingolimod 0,5 mg y 1% en pacientes tratados con placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se aconseja a los médicos y a los pacientes controlar las lesiones sospechosas en la piel. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, debe ser evaluada rápidamente.

### **Reanudación de tratamiento después de una interrupción**

Con la reanudación del tratamiento con Fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular. Se recomienda el mismo monitoreo de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

### **Interrupción definitiva del tratamiento**

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Fingolimod, es necesario que el médico esté al tanto de que Fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario de modo que es necesario obrar con prudencia (ver **ADVERTENCIAS**).

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores*

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



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 por Fingolimod (ver **ADVERTENCIAS**). En ensayos clínicos de Esclerosis Múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento 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. El tratamiento con Fingolimod 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, bloqueantes cálcicos (tales como ivabradina, verapamilo o diltiazem), digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos aditivos a nivel cardíaco (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). En estos pacientes, el tratamiento debe indicarse sólo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Los pacientes que reciben la primera dosis deben ser controlados mediante monitoreo cardíaco continuo durante 24 horas (ver **ADVERTENCIAS**). Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco o el monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento.

#### *Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod*

La administración concomitante de Fingolimod 5 mg con ketoconazol 200 mg causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC) por inhibición de CYP4F2. Se debe tener precaución con sustancias que pueden inhibir CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

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%. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo rifampicina, fenobarbital, efavirenz e hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar la eficacia, la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 se debe hacer con precaución. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan.

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

#### *Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod sobre otras sustancias y sobre su propio metabolismo*

Fingolimod se metaboliza predominantemente por CYP4F2 y posiblemente por otras isoenzimas CYP4F. Otras enzimas como 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 P-gp, MRP2 y OATP1B1 tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod.

Estudios de inhibición *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que Fingolimod y Fingolimod fosfato tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP [CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 (Fingolimod solo)]. Así pues, es poco probable que Fingolimod o Fingolimod fosfato vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas de CYP.

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



enzimas del CYP y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo. De modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP o de la ABCB1 (P-gp) por parte de Fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos *in vitro* no proporcionaron indicios de inducción del CYP por parte de Fingolimod fosfato.

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

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.

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.

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con Esclerosis Múltiple no aportó pruebas de que fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de Fingolimod o de Fingolimod fosfato. Además, las sustancias de prescripción usual que se indican a continuación carecieron de efectos clínicamente importantes ( $\leq 20\%$ ) sobre las concentraciones de Fingolimod o de Fingolimod fosfato: baclofeno, gabapentin, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

#### *Pruebas de laboratorio*

Fingolimod reduce el recuento de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre los órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar el recuento de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Fingolimod.

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

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

##### *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 queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la interrupción de Fingolimod, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Además, se sabe que el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. En la actualidad, no se sabe si se producirán malformaciones cardiovasculares en el ser humano. Hay datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas. En ensayos clínicos, se registraron 20 embarazos en pacientes que estaban tomando Fingolimod en el momento en que se diagnosticó el embarazo, pero los datos son demasiado escasos como para sacar conclusiones sobre la inocuidad de Fingolimod durante el embarazo.

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. Debido a la posibilidad de que Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la 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 después de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este período.

### *Fertilidad*

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

### **Empleo en pediatría**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños de 0 a 18 años.

### **Empleo en ancianos**

Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad ya que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver **FARMACOCINÉTICA**).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un período de 6 horas (ver **ADVERTENCIAS**).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

La población de seguridad de Fingolimod proviene de dos ensayos clínicos Fase III controlados con placebo y un ensayo Fase III con control activo en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes tratados con Fingolimod (0,5 ó 1,25 mg). El Estudio 1 fue un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 854 pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod (placebo: 418). El Estudio 2 fue un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 728 pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod (placebo: 355). Del conjunto de datos de estos dos estudios, las reacciones adversas más graves con Fingolimod 0,5 mg fueron infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en Fingolimod 0,5 mg fueron: gripe, sinusitis, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa más frecuente notificada con Fingolimod 0,5 mg que llevó a la interrupción del tratamiento, fue el aumento de ALT (2,2%). Las reacciones adversas observadas en el Estudio 3, un ensayo de 1 año de duración en el que participaron 849 pacientes tratados con Fingolimod donde se utilizó interferón beta-1a como comparador, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo, considerando las diferencias en la duración del ensayo.

### **Resumen de Reacciones Adversas**

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los Estudios 1 y 2 con Fingolimod 0,5 mg. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).





### Lista tabulada de reacciones adversas

#### Infecciones e infestaciones

Muy frecuente:	Gripe
	Bronquitis
Frecuente:	Sinusitis
	Infecciones por virus herpes zoster
	Tiña versicolor
Poco frecuente:	Neumonía

#### Trastornos cardíacos

Frecuente:	Bradicardia
	Bloqueo auriculoventricular

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente:	Dolor de cabeza
Frecuente:	Mareo
	Migraña
Rara*	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente:	Diarrea
----------------	---------

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente:	Astenia
------------	---------

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente:	Dolor de espalda
----------------	------------------

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Eczema
	Alopecia
	Prurito

#### Exploraciones complementarias

Muy frecuente:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuente:	Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuente:	Disminución del recuento de neutrófilos

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente:	Tos
Frecuente:	Disnea

#### Trastornos oculares

Frecuente:	Visión borrosa
Poco frecuente:	Edema macular

#### Trastornos vasculares

Frecuente:	Hipertensión
------------	--------------

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente:	Linfopenia
	Leucopenia

#### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida:	Hipersensibilidad
Frecuencia no conocida:	Erupción

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuente:	Depresión
Poco frecuente:	Ánimo depresivo



\* No notificado en los Estudios 1, 2 ni 3. La frecuencia se basa en una exposición estimada a Fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

### Descripción de las 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.

Infecciones graves ocurrieron a una tasa del 1,6% en el grupo de Fingolimod 0,5 mg versus 1,4% en el grupo placebo.

Ha habido casos fatales muy raros de infecciones por VZV en el contexto del uso concomitante prolongado de corticosteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recaídas de Esclerosis Múltiple, sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento concomitante y desenlace fatal. La administración conjunta de un tratamiento breve de corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con Fingolimod en los ensayos clínicos de Fase III, en comparación con placebo (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Se han notificado otros casos muy raros de infecciones víricas por herpes, incluyendo casos mortales. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con Fingolimod.

Infecciones criptocócicas, incluyendo casos aislados de meningitis criptocócica, se han reportado en la poscomercialización (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

#### *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 Esclerosis Múltiple con historia de uveítis (20% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis).

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular (ver **ADVERTENCIAS**). 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. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con Esclerosis Múltiple y diabetes mellitus sean propensos a padecer edemas maculares (ver **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 (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

En ensayos clínicos de Esclerosis Múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las primeras 4 ó 5 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 8 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. 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 resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

En ensayos clínicos de Esclerosis Múltiple, 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, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el período de monitoreo de 6 horas después de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio, que resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la post-comercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los 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, ha habido 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 Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 2 mm 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 poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod (ver **PRECAUCIONES**).

#### *Función hepática*

En pacientes 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 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 comparado con el grupo de placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ensayos clínicos las elevaciones de las transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 6-9 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 (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) 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 (ver **PRECAUCIONES**).

#### *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 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a Encefalomiélitis Aguda Diseminada (EMAD).

#### *Sistema respiratorio*

Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observaron disminuciones dosis-dependiente leves en los valores del FEV<sub>1</sub> 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



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

del valor de referencia previsto de FEV<sub>1</sub> fue de 2,8% para Fingolimod 0,5 mg, y 1,0% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 0,5% para placebo.

#### *Eventos vasculares*

En ensayos clínicos de Fase III, raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 mg o 5 mg). También se han comunicado casos esporádicos de accidentes hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

#### *Linfomas*

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia poscomercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a Virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. La relación con Fingolimod es incierta.

#### *Síndrome hemofagocítico*

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

#### **Información para profesionales médicos**

El producto Fingolimod Tuteur® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso de producto de acuerdo a las recomendaciones de Tuteur.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 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 de 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 (ver **ADVERTENCIAS**). Han habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que resolvieron espontáneamente (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Fingolimod por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

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 Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655



**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras**

#### **PRESENTACIÓN**

**FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg:** Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 ó 280\* cápsulas duras. (\*Siendo esta última presentación exclusivamente para uso hospitalario)

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



TUTEUR

FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER**

**TUTEUR**  
**FINGOLIMOD 0,5 mg**

Lote:  
Vto:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia



FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE**

**Uso exclusivo hospitalario**

**FINGOLIMOD TUTEUR®**  
**FINGOLIMOD 0,5 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Envase conteniendo 280 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Pro  
alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de B



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIT 20120911113  
os Aires, Argentina, o  
ntina.



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia



FINGOLIMOD TUTEUR® / FINGOLIMOD 0,5 mg – Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE**

**FINGOLIMOD TUTEUR®**  
**FINGOLIMOD 0,5 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas duras.

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o  
alternativamente en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones por 14*



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113  
as duras.

anmat

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642

anmat

Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia





10 de junio de 2016

**DISPOSICIÓN N° 6138**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57942**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000191-15-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg - CAPSULA DURA	639413

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2191

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 09 DE JUNIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 6138

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57942**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FINGOLIMOD TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): FINGOLIMOD

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

FINGOLIMOD 0,5 mg COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg

**Excipiente (s)**

DIOXIDO DE TITANIO 0,06 mg CÁPSULA  
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,003 mg CÁPSULA  
AZUL BRILLANTE 0,017 mg CÁPSULA  
GELATINA 61,92 mg CÁPSULA  
MANITOL 218,25 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,19 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS  
BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14, 28, 30, 56 Ó 280\*  
CÁPSULAS DURAS (\*SIENDO ESTA ULTIMA PRESENTACIÓN EXCLUSIVAMENTE  
PARA USO HOSPITALARIO)

Presentaciones: 14, 28, 30, 56, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 10° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA  
PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA27

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: FINGOLIMOD TUTEUR® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161,  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000191-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Firma Digital

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA