



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-55280416-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-55280416-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOSIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIOMONAR / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, FINGOLIMOD 0,50 mg (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg); aprobado por Certificado N° 58.687.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIOMONAR / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, FINGOLIMOD 0,50 mg (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg); el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento: IF-2021-58103141-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-58103317-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-58103485-APN-DERM#ANMAT.


ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.687 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2020-55280416-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

	PROYECTO DE ROTULOS
	BIOMONAR® – Fingolimod (como clorhidrato)
Página 1 de 2	

Proyecto de Rótulos Primarios – BIOMONAR®

RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO

BIOMONAR®
FINGOLIMOD 0,5 mg (COMO CLORHIDRATO 0,56 mg)
CAPSULAS DURAS

Lote N°: --- Vto.:---

RÓTULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Proyecto de Rótulos Secundarios – BIOMONAR®

BIOMONAR®
Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato 0,56 mg)
Capsulas duras (V.O.)
Industria Argentina – Venta bajo receta

Envase conteniendo 28 capsulas duras y prospecto.

Formula:

Cada capsula dura contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato 0,56 mg)

Excipientes: Cloruro de sodio. Composición de la cápsula: Gelatina, Agua purificada, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172, Laurilsulfato de sodio, Colorcon S-1-17823 black.

POSOLOGIA Y PREPARACION: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C. CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

IF-2020-55975623-APN-DGA#ANMAT

	PROYECTO DE ROTULOS
	BIOMONAR® – <i>Fingolimod (como clorhidrato)</i>
Página 2 de 2	

**ADVERTENCIA: MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS.**

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234, (C1254ABX), CABA, Argentina.

Elaborado en: 5 Kiryat Hamada St., Jerusalem, Israel y acondicionado en: Hipólito Yrigoyen (calle 38) 3781, Villa Chacabuco, Partido de General San Martín, General San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula Olcese, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 58.687.

Nota: se utilizará el mismo modelo de rotulo para todas las presentaciones de esta concentración.



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA LEGAL
BIOSIDUS SA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-55280416- BIOSIDUS - Rotulos - Certificado N58.687

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.29 17:20:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.29 17:20:36 -03:00

PROSPECTO
BIOMONAR® 0,5 mg
FINGOLIMOD
Cápsulas duras (V.O.)
Industria Argentina - Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene:

Principio activo	
Fingolimod (como Fingolimod clorhidrato)	0,50 mg (equivalente a 0,56 mg de Fingolimod clorhidrato)
Excipientes	
Cloruro de sodio	89,44 mg.
Gelatina	41,81 mg
Agua purificada	7,00 mg
Dióxido de titanio E171	0,94 mg
Óxido de hierro amarillo E172	0,20 mg
Lauril sulfato de sodio	0,05 mg
Colorcon S-1-17823 black	0,01 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

Clasificación terapéutica ATC: L04AA27

INDICACIONES

Biomonar® se encuentra indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple recidivante para reducir la frecuencia de recidivas y retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es una prodroga que al ser metabolizada por la enzima esfingosina quinasa se convierte en el metabolito activo fingolimod fosfato, un análogo estructural de la esfingosina 1-fosfato.

Fingolimod presenta un mecanismo de acción dual. En concentraciones bajas, del orden de los nanomoles, fingolimod fosfato se une a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina 1- fosfato (receptor S1P) presentes en los linfocitos y a los receptores S1P 1, 3 y 5 presentes en las neuronas del sistema nervioso central (SNC), ya que posee la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica. En los linfocitos, al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para abandonar los ganglios linfáticos, provocando una redistribución de los linfocitos y no su depleción. La redistribución de linfocitos provoca una disminución del infiltrado

de los linfocitos auto-reactivos en el SNC (incluyendo las células proinflamatorias Th17) que provocan inflamación y lesión del SNC.

Estudios en animales y experiencia *in vitro* indican que fingolimod puede provocar un efecto beneficioso en esclerosis múltiple debido a la interacción con los receptores S1P presentes en las células neurales. Se ha demostrado que fingolimod ingresa al SNC de los animales y de los seres humanos y provoca una disminución de la astrogliosis, de la desmielinización y de la pérdida neuronal. El tratamiento con fingolimod aumenta los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, hipocampo y cuerpo estriado del cerebro, facilitando la supervivencia neuronal y mejorando las funciones motrices.

FARMACODINAMIA

Efectos sobre el sistema inmunitario

Tras la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod puede observarse una disminución del recuento linfocitario, aproximadamente al 75 % del valor basal luego de 4 a 6 horas de la administración. El descenso continúa durante dos semanas, cuando se administra diariamente, llegando a un 30 % del valor inicial (alrededor de 500 células/ μ L, pudiendo llegar a 200 células/ μ L ocasionalmente). Fingolimod afecta los linfocitos T y B que circulan por los órganos linfoides, encargándose de la vigilancia inmunológica periférica. El recuento de linfocitos periféricos aumenta al suspender fingolimod, volviendo a los valores basales al cabo de 1 o 2 meses. Cuando se administra fingolimod crónicamente, disminuye el recuento de neutrófilos a un 80 % del valor basal.

Efectos sobre la frecuencia y ritmo cardíaco

Al iniciar el tratamiento con fingolimod puede observarse una disminución de la frecuencia cardíaca que se manifiesta fundamentalmente en el primer día de administración. La frecuencia cardíaca vuelve a los valores basales generalmente al cabo de un mes de tratamiento.

Se ha observado un aumento de extrasístoles auriculares, pero no se observó aumento de aleteo auricular u otras arritmias.

No se ha registrado que afecte las respuestas fisiológicas al ejercicio o a las variaciones diurnas de la frecuencia cardíaca. Tampoco se observó que afecte el gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca puede revertirse con agonistas beta-adrenérgicos o anti-colinérgicos (isoproterenol, salmeterol, atropina).

Efecto sobre la función pulmonar

Se ha reportado, con dosis única de fingolimod 10 veces superior a la recomendada, un aumento transitorio de la resistencia de las vías aéreas, consistente en una disminución del FEV₁ y de la capacidad vital forzada, manteniéndose la respuesta a los agonistas beta inhalatorios.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Fingolimod se absorbe lentamente (T_{máx} de 12 - 16 horas) y casi totalmente (\geq 85 %) en el tracto gastrointestinal (calculado según la cantidad de radiactividad eliminada por orina y la cantidad de metabolitos fecales). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93 %).

Los alimentos no alteran la $C_{m\acute{a}x}$ ni el área bajo la curva (AUC) de fingolimod ni de su metabolito activo, fingolimod fosfato. Por lo tanto, Biomonar® puede administrarse independientemente del horario de las comidas (**ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Con la administración de una dosis diaria, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 1 o 2 meses, llegando éstas a ser casi 10 veces mayores que las correspondientes a la dosis inicial.

Se observa un aumento de la concentración plasmática de fingolimod que es proporcional a la dosis administrada de 0,5 mg ó 1,25 mg diarios, con sucesivas dosis diarias en pacientes adultos.

Distribución

En sangre, la fracción de fingolimod en células sanguíneas es del 86 %, pero la de su metabolito fingolimod fosfato es mucho menor (< 17 %). Fingolimod y fingolimod fosfato muestran elevada unión a proteínas plasmáticas (> 99,7 %), unión que no se altera en insuficiencia renal o hepática. Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos, con un volumen de distribución de aproximadamente 1200 ± 260 litros. Atraviesa la barrera hematoencefálica y se ha observado una alta concentración en el líquido seminal de varones con esclerosis múltiple.

Biotransformación

Fingolimod se metaboliza por fosforilación (que lo activa) y por vía oxidativa mediante la enzima CYP4F2 y probablemente otras isoenzimas; esta vía forma metabolitos inactivos.

Eliminación

Fingolimod presenta una vida media terminal aparente de 6 a 9 días, con un *clearance* sanguíneo de aproximadamente 6 L/h. El 80 % aparece en orina, en forma de metabolitos inactivos. El 89 % de una dosis oral se recupera al cabo de 34 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de fingolimod no difiere en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La insuficiencia renal severa aumenta el AUC de fingolimod en un 43 % y la de su metabolito principal en un 14 %. La vida media de eliminación permanece inalterada, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos casos.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 ó 5 mg) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (Child-Pugh clase A, B y C) no mostró diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod, aunque sí un aumento del AUC en un 12 %, un 44 % y un 103 %, respectivamente. La vida media aparente de eliminación permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49 - 50 % en la insuficiencia hepática moderada y severa.

Si bien la insuficiencia hepática produce cambios en la metabolización de fingolimod y de su metabolito, su magnitud sugiere que no es necesario modificar la dosis de fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B). Biomonar® deberá utilizarse con precaución en estos casos. Biomonar® no debe utilizarse en pacientes que padezcan de insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Personas de edad avanzada

Debido a que la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, y si bien el estudio de la eliminación del fármaco y los estudios farmacocinéticos poblacionales indican que no sería

necesario un ajuste de dosis, se deberá utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años de edad.

Raza y género

No se han detectado diferencias en las características farmacológicas de fingolimod entre hombres y mujeres, ni en diferentes grupos étnicos.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (mayores de 10 años de edad), las concentraciones de fingolimod fosfato aumentan en forma proporcional a la dosis entre 0,25 mg y 0,5 mg.

Con la administración diaria de 0,5 mg de fingolimod, la concentración de fingolimod fosfato en el estado estacionario es cerca de un 25 % menor en pacientes pediátricos, en comparación con pacientes adultos que reciben la misma dosis.

Biomonar® no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad.

Pacientes diabéticos

El tratamiento con Biomonar® deberá utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (véase “**ADVERTENCIAS**” y “**PRECAUCIONES**”).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Biomonar® en adultos es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Biomonar® puede tomarse con o sin alimentos.

Antes de iniciar el tratamiento, deben poder asegurarse los cuidados necesarios para monitorear el estado del paciente (ver “**Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares: monitoreo de la primera dosis**”). Estos cuidados pueden ser requeridos también tras suspensiones temporales de fingolimod durante el tratamiento (ver “**ADVERTENCIAS**”: “**Reinicio del tratamiento**” y “**Discontinuación definitiva del tratamiento**”).

Ajustes de dosis

Al cambiar la dosis de Biomonar® de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día, se recomienda repetir las precauciones recomendadas tras la administración de la primera dosis (ver “**Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares: monitoreo de primera dosis**”).

Dosis de fingolimod mayores a 0,5 mg provocarán mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio en la evolución de la enfermedad.

Olvidos de dosis

Si olvida una dosis, debe continuarse con la siguiente dosis en el horario habitual.

CONTRAINDICACIONES

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (que reciban o hayan recibido tratamiento inmunosupresor).

- Infecciones activas graves e infecciones activas crónicas, como hepatitis o tuberculosis.
- Procesos cancerosos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los últimos 6 meses hayan experimentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, accidente cerebrovascular (ACV), ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización, o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV según la *New York Heart Association* (NYHA).
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- Hipersensibilidad conocida a fingolimod, o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (ver “**Advertencias**”, “**Precauciones**” y “**Fertilidad, embarazo y lactancia**”).

ADVERTENCIAS

Efectos inmunosupresores

El tratamiento con fingolimod predispone a los pacientes a un riesgo de desarrollar infecciones (incluyendo infecciones oportunistas potencialmente mortales) y aumenta el riesgo de desarrollar procesos neoplásicos como linfomas y carcinomas de piel. Los médicos deberán hacer un seguimiento minucioso de aquellos pacientes con infecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, como un tratamiento inmunosupresor previo. En pacientes con riesgos elevados, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Biomonar® (Ver “**Infecciones**” a continuación, y “**PRECAUCIONES**”: “**Procesos neoplásicos**”).

Infecciones

Riesgo de infecciones

Fingolimod produce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos al 20 o 30 % de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Los efectos de fingolimod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver “**REACCIONES ADVERSAS**”).

Antes de iniciar el tratamiento con Biomonar® se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir, dentro de los seis meses o después de la discontinuación del tratamiento previo). Se recomienda realizar evaluaciones periódicas a los 3 meses y posteriormente al menos en forma anual, y cuando existan signos de infección. El tratamiento con Biomonar® deberá suspenderse ante un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/L$.

Considere la posibilidad de suspender Biomonar® si un paciente desarrolla una infección seria, reevaluando los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Biomonar® deberá ser demorado en pacientes con infecciones activas severas o crónicas hasta su resolución. Se deberán realizar diagnósticos y terapéuticos adecuados en los pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Debido a que la eliminación de fingolimod puede tardar hasta dos meses después de la discontinuación definitiva del tratamiento, se deberá continuar el monitoreo para detectar signos de infección durante dicho período (véase “**Discontinuación definitiva del tratamiento**”). Se deberá instruir a los pacientes que reciben Biomonar® para que informen los síntomas de infecciones a un médico.

En los estudios sobre esclerosis múltiple controlados con placebo, la tasa global de infecciones (72 %) fue semejante a la del placebo. Pero los casos de bronquitis, herpes zóster, gripe, sinusitis y neumonía fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fingolimod. Las infecciones serias ocurrieron con una tasa del 2,3 % en el grupo tratado con fingolimod 0,5 mg comparado con 1,6 % en el grupo tratado con placebo.

Infecciones virales por herpes

Durante la comercialización, se han informado eventos serios, potencialmente fatales, de infecciones diseminadas por varicela-zóster y herpes simplex, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica, en pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod . Uno de estos eventos fue fatal. En el diagnóstico diferencial de pacientes que están recibiendo fingolimod y presentan una recidiva atípica de esclerosis múltiple o falla multiorgánica se deben incluir las infecciones herpéticas diseminadas.

Infecciones por criptococos

Se han informado infecciones criptocócicas, que incluyen casos de meningitis criptocócica durante la comercialización (**véase “REACCIONES ADVERSAS”**) tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La meningitis por este hongo puede ser fatal, por lo que los pacientes con síntomas y signos compatibles con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado, y suspender Biomonar®.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Posteriormente a la comercialización se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (**véase “REACCIONES ADVERSAS”**). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC que normalmente sólo se produce en pacientes inmunocomprometidos, y que puede ser fatal o causar una discapacidad severa. El tratamiento con natalizumab tiene una asociación conocida con la LMP, por lo que deberá prestarse especial atención a pacientes que lo hayan recibido. Se han notificado casos de LMP tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento con fingolimod, sin exposición a natalizumab, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. El diagnóstico de LMP se basa en hallazgos en estudios de resonancia magnética (RM) y en la detección del ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de signos clínicos o síntomas específicos de LMP. Un resultado negativo del análisis de anticuerpos anti-JC no excluye la posibilidad de una infección. Tampoco se conoce la influencia de la linfopenia causada por fingolimod en la precisión de esta prueba.

Debe contarse con una RM basal (menor a 3 meses) antes de iniciar el tratamiento con Biomonar®. Los médicos deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de LMP. Los signos de LMP pueden ser evidentes en la RM antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan en días a semanas, e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, visión distorsionada y cambios en el pensamiento, memoria y orientación, llevando a confusión y cambios de personalidad. Si se sospecha LMP, el tratamiento con Biomonar® deberá interrumpirse hasta que la sospecha se haya excluido.

Infecciones por el virus del papiloma humano

En la fase post-comercialización de fingolimod se han notificado casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) que incluyen papiloma, displasia, verrugas y carcinoma asociado a VPH.

Deberá considerarse la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Biomonar®, teniendo en cuenta las recomendaciones para esta vacuna. Asimismo, se recomienda el control ginecológico mediante prueba de Papanicolau, o según las prácticas habituales.

Prueba de anticuerpos contra el virus varicela zóster (VZV)/vacunación

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

Edema macular

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deberá realizar un examen de fondo de ojo que incluya la mácula en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento ya que con fingolimod se reportó un aumento dependiente de la dosis, en el riesgo de edema macular.

El edema macular, con o sin síntomas visuales (véase "REACCIONES ADVERSAS"), que ocurre predominantemente en los primeros 3 o 4 meses de la terapia ha sido informado en el 0,5 % (4/783) de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg y en el 0,4 % (3/773) de los pacientes tratados con placebo. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen visual previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Biomonar® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo, incluyendo la mácula. Esos estudios clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular.

Los síntomas de edema macular incluyeron visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen visual de rutina detectó la presencia de edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales. El edema macular se resolvió, generalmente, en forma parcial o total, con o sin tratamiento, después de discontinuar el medicamento. Algunos pacientes tuvieron pérdida de la agudeza visual residual incluso después de la resolución del edema macular. También se han informado casos de edema macular fuera del ámbito de los estudios clínicos, generalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con fingolimod en los pacientes con edema macular. Esa decisión debe tomarse después de considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda administración de fingolimod.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. La incidencia de edema macular es también mayor en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. En los estudios clínicos, la tasa de edema macular fue aproximadamente del 20 % en los pacientes con esclerosis múltiple y antecedentes de uveítis frente al 0,6 % en aquéllos sin antecedentes de uveítis. No se conoce la frecuencia de uveítis en pacientes afectados con esclerosis múltiple y diabetes mellitus en forma concomitante. A los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis se les debe realizar un examen

oftalmológico previo y a los 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento con Biomonar®, realizando luego exámenes periódicos durante el tratamiento.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, Biomonar® está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver “CONTRAINDICACIONES”). Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil:

- Deben ser informadas de este riesgo para el feto;
- Deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo;
- Deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver secciones “CONTRAINDICACIONES”, “Fertilidad, embarazo y lactancia” “Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción”, “Embarazo” y la información incluida en el material informativo para el médico); y
- Deben consultar con un ginecólogo u otro profesional calificado, quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Después del tratamiento, el riesgo puede persistir durante hasta 2 meses, hasta la eliminación de fingolimod del organismo, por lo que los métodos anticonceptivos deben prolongarse durante este período.

Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares

Teniendo en cuenta el riesgo de bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, los pacientes deben ser controlados durante el inicio del tratamiento, especialmente en la primera dosis.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio del tratamiento con fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca, que puede asociarse con retraso de la conducción AV, incluyendo la aparición de bloqueo AV total y transitorio, y que resuelven espontáneamente.

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza alrededor de una hora después de administrar la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas en el primer día. Este efecto persiste durante los siguientes días y se reduce gradualmente en las semanas siguientes. Con dosis continuas, la frecuencia cardíaca regresa a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes.

Se registraron bradicardias sintomáticas en un 0,6 % de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod y en el 0,1 % de los pacientes tratados con placebo. Los síntomas fueron leves o moderados, e incluyeron hipotensión, mareos, fatiga, y/o palpitaciones, y/o dolor de pecho.

Bloqueos auriculoventriculares

El inicio del tratamiento con fingolimod ha sido asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular. En estudios clínicos se produjo bloqueo AV de primer grado después de la primera dosis en el 4,7 % de los pacientes tratados con fingolimod y en el 1,6 % de los tratados con placebo. En estudios donde se utilizó control con Holter de 24 horas, se reportó bloqueo AV de segundo grado (bloqueo AV 2:1) en 4 % de los tratados con fingolimod (5 pacientes durante las primeras 6 horas y 2 pacientes en las 12 horas posteriores) versus el 2 % con placebo.

Los trastornos de la conducción auriculoventricular normalmente son transitorios, asintomáticos y se resuelven dentro de las primeras 24 horas, pero ocasionalmente se requiere tratamiento mediante la administración parenteral de atropina o isoprenalina.

Monitoreo de la primera dosis

Por ello, todos los pacientes deben contar con un ECG basal y se deben controlar el pulso y la presión arterial antes de recibir la primera dosis de Biomonar®, y realizar un nuevo control de los mismos cada hora durante las primeras 6 horas. Durante este período se recomienda utilizar un monitoreo electrocardiográfico continuo en tiempo real.

En caso de aparecer bradiarritmias sintomáticas, deberá realizarse el tratamiento adecuado y mantener al paciente en observación hasta la total desaparición de la sintomatología. Si el paciente hubiera requerido tratamiento farmacológico, se deberá continuar el control nocturno en un centro adecuado. Durante la administración de la segunda dosis se repetirán las mismas precauciones que en la primera dosis.

Estas precauciones deben tomarse asimismo en el caso de subir la dosis de 0,25 a 0,5 mg.

Las siguientes condiciones clínicas requieren controles extendidos hasta su resolución:

- La frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es < 45 latidos por minuto en adultos, < 55 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, o < 60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 10 a < 12 años de edad;
- La frecuencia cardíaca continúa con un valor mínimo desde el inicio de la primera dosis, indicando que aún puede aparecer un efecto mayor en la conducción eléctrica cardíaca;
- El ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor;
- Si el ECG de las 6 horas después de administrar la primera dosis indica un intervalo QTc \geq 500 mseg.
- Si en algún momento se detecta la aparición de un bloqueo AV de tercer grado.

En estos casos, el monitoreo cardíaco deberá prolongarse, al menos, durante toda la noche, y hasta la resolución de las condiciones clínicas.

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

Debido al riesgo de graves alteraciones del ritmo cardíaco o de bradicardia significativa, Biomonar® no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc > 470 mseg [mujeres adultas], QTc > 460 mseg [niñas], > 450 mseg [hombres adultos y niños]), hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño grave. Se recomienda que estos pacientes solo reciban Biomonar® si el beneficio esperado supera los riesgos potenciales, y bajo consejo de un cardiólogo. Para el inicio del tratamiento, se recomienda que estos pacientes realicen un monitoreo prolongado durante toda la noche.

Biomonar® no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de las clases Ia o III. Estos medicamentos se han asociado a taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia (ver “**CONTRAINDICACIONES**”).

La experiencia con fingolimod es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina). Como el inicio del tratamiento con fingolimod también está asociado a una disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichos medicamentos al inicio de la terapia con fingolimod puede asociarse a una bradicardia severa o bloqueo cardíaco. La posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular deberá ser evaluada por el médico que prescribió esos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Biomonar®. Los pacientes que no pueden cambiar de medicamento deberán ser monitoreados con ECG continuo durante la noche después de recibir la primera dosis (véase “Interacciones medicamentosas”).

Reinicio del tratamiento después de la discontinuación

Si se suspende el tratamiento con Biomonar® por más de 14 días después del primer mes de tratamiento, al reiniciar el tratamiento se podrían repetir los efectos iniciales sobre la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. Por ello, deben repetirse las precauciones tomadas con la primera dosis si se interrumpe el tratamiento con Biomonar® durante:

- 1 día o más durante las primeras 2 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 duración de la interrupción del tratamiento con Biomonar® hubiera sido menor a la descrita, puede continuarse con la dosis prescrita.

Discontinuación definitiva del tratamiento

En caso de decidir suspender el tratamiento con Biomonar® en forma definitiva, recordar que fingolimod ejerce sus efectos hasta dos meses después de la interrupción. El recuento linfocitario suele recuperarse luego de 1 a 2 meses, aunque en algunos pacientes puede demorar más.

Si se inicia inmediatamente después de suspender Biomonar® con otro tratamiento con efecto depresor sobre el sistema inmunitario, puede producirse un efecto aditivo inmunosupresor, por lo que se debe tener prudencia y realizar los controles adecuados.

Debido al riesgo de efecto rebote, se requiere precaución al discontinuar el tratamiento con Biomonar® (ver “Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento”). Si se considera necesaria la interrupción de Biomonar®, deberá realizarse un seguimiento clínico y por resonancia magnética para detectar signos de un posible efecto rebote.

PRECAUCIONES

Vacunas

Fingolimod reduce la respuesta inmune que se espera de la vacunación. Por ello la vacunación puede ser menos efectiva durante y hasta 2 meses después de la administración de Biomonar®. Además, las vacunas con microorganismos vivos atenuados pueden provocar infección si está deprimido el sistema inmune. Esto puede ocurrir hasta 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

Función hepática

Se han comunicado aumento de enzimas hepáticas como ALT durante el tratamiento con fingolimod, superando 3 veces el valor máximo normal en un 8 % de los pacientes. En casos que la elevación supero 5 veces el valor normal, se indicó suspender el tratamiento (conducta habitual para evitar el riesgo de daño hepático).

Se debe contar con los valores basales (de los últimos 6 meses) de las enzimas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento. 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 límite superior normal (LSN), los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Biomonar® debe interrumpirse y no reiniciarse hasta que los valores hayan retornado a valores normales.

Si apareciera sintomatología sugestiva de compromiso hepático (náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura) durante el tratamiento, deberán medirse las enzimas hepáticas y suspender la administración de Biomonar® si se confirma la lesión hepática significativa, dado que la disponibilidad de fingolimod aumenta, con el consiguiente riesgo de aumento de las reacciones adversas indeseadas, por lo que deberá controlarse a los pacientes. Deberá tenerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática previa. Biomonar® no debe utilizarse en pacientes con daño hepático preexistente grave (clase C de Child-Pugh).

Función renal

La disponibilidad de fingolimod incrementó hasta 13 veces en pacientes con insuficiencia renal severa. No se evaluó el nivel sanguíneo en insuficiencia renal leve o moderada.

Intervalo QT

En un amplio estudio sobre el intervalo QT (medido con corrección de Framingham, QTcL, con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod en el estado estacionario, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTcL cuando todavía persistía el efecto cronótropo negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del fingolimod de prolongar el 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.

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

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos raros de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con dosis de 0,5 mg, en los estudios clínicos y posteriormente, durante la comercialización. Los síntomas de SEPR incluyeron dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR suelen ser reversibles, pero pueden

evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Biomonar® debe suspenderse si se sospecha un SEPR.

Efectos sobre la presión arterial

No se han realizado ensayos clínicos con fingolimod en sujetos con hipertensión arterial no controlada, por lo que Biomonar® deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

En ensayos clínicos, dosis de 0,5 mg de fingolimod se asociaron con un incremento promedio de 3 mm Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm Hg de la presión diastólica, un mes después del inicio del tratamiento, y persistente con la continuación del tratamiento. En un ensayo controlado con placebo, se notificó hipertensión en el 6,5 % de los pacientes que recibían fingolimod versus un 3,3 % de los pacientes que recibían placebo.

Durante el tratamiento con Biomonar® deberá monitorearse la presión arterial en forma regular.

Efectos respiratorios

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

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron fingolimod no recibieron ningún tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides, o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Es probable que el uso concomitante de fingolimod con cualquiera de estas terapias, y también con corticoesteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión (véase “Interacciones medicamentosas”).

Al sustituir con fingolimod los medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores, se deberá considerar la duración de sus efectos y el modo de acción a fin de evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados. Si se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad con fingolimod, se aconseja realizar un análisis de sangre completo para verificar que no existen riesgos adicionales (por ejemplo, citopenias).

Interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumurato

Generalmente puede iniciarse el tratamiento con Biomonar® tras la discontinuación de estos tratamientos en forma inmediata.

Natalizumab

Debido a la vida media prolongada de natalizumab, se requiere cautela cuando se sustituye a los pacientes esta terapia por fingolimod, debido al potencial efecto aditivo sobre la inmunosupresión. Se recomienda analizar cuidadosamente el momento adecuado para iniciar la terapia con Biomonar®, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por fingolimod. La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses después de la discontinuación.

Teriflunomida

Esta droga tiene una larga vida media de eliminación. La depuración de teriflunomida del plasma puede necesitar meses y hasta dos años. En el prospecto de teriflunomida se describe un procedimiento que acelera la eliminación.

Alemtuzumab

De acuerdo a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en el prospecto de ese producto, no se recomienda la sustitución con Biomonar® a menos que los beneficios del tratamiento con éste superen los riesgos para cada paciente individualmente.

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

Durante la experiencia post-comercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la EM en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod, generalmente dentro de las 12 semanas tras la suspensión, aunque se han notificado casos hasta las 24 semanas. La posibilidad de una recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada debe sopesarse ante la interrupción del tratamiento con Biomonar®, y deberá realizarse el seguimiento adecuado (ver “**ADVERTENCIAS**”: “**Discontinuación definitiva del tratamiento**”).

Lesiones tumefactas

En la experiencia post-comercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas a brotes de la EM. En el caso de brotes graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar lesiones tumefactas. La interrupción de Biomonar® deberá evaluarse en cada caso.

Procesos neoplásicos

Neoplasias cutáneas

Han sido informadas neoplasias cutáneas como carcinoma de células basales (BCC), melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo fingolimod (véase “**REACCIONES ADVERSAS**”). Por ello, se justifica la vigilancia del BCC y de otras neoplasias cutáneas cada 6 a 12 meses, y el uso de protectores solares.

Linfomas

Han ocurrido casos de linfoma de distinto origen en la post-comercialización de fingolimod. Principalmente se identificaron linfomas no Hodgkin, de células B y T, incluyendo un caso de linfoma T cutáneo y un caso mortal de linfoma de células B positivo para virus de Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de linfoma, debe interrumpirse el tratamiento con Biomonar® y realizar la consulta pertinente.

REACCIONES ADVERSAS

Como resultado de estudios clínicos en pacientes con esclerosis múltiple se reportaron eventos adversos serios que consistieron en: infecciones, edema macular, bradicardia o bloqueos auriculoventriculares al comenzar el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes fueron ($\geq 10\%$): cefalea, síndrome tipo influenza, diarrea, dolor de espalda, elevación de enzimas hepáticas (por esta causa, el 3,8 % de los pacientes debió suspender el tratamiento) y tos.

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos de fase III, comparativos con placebo, realizados durante el desarrollo del producto original. En el estudio FREEDOMS que tuvo dos años de duración,

y en el estudio FREEDOMS II se incluyeron 2431 pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg ó 1,25 mg diarios. Otro estudio llamado TRANSFORMS comparó fingolimod con interferón beta 1a durante 1 año en 849 pacientes con esclerosis múltiple, con el que se obtuvo similar perfil de efectos adversos.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla I. Eventos adversos en estudios clínicos con frecuencia mayor del 1 % respecto al placebo. Clasificación por clase de órganos con Términos Preferidos.

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

	Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod***
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	Inversión de la onda T***
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea
Frecuentes:	Náuseas***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Eczema Alopecia Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Dolor de espalda
Frecuentes:	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Pérdida de peso*** Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos

* No notificado en los ensayos clínicos con fingolimod. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).

*** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía.

**** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

Infecciones

Hubo un 2 % de infecciones serias, con mayor frecuencia diagnosticadas como bronquitis y neumonías. Hubo eventos fatales en muy raros casos, en pacientes que consumían corticoides por más de 5 días debido a recaída de EM.

Hubo muy raros casos de infecciones virales con desenlace fatal, uno de ellos con infección herpética diseminada (ver **“PRECAUCIONES”** y **“ADVERTENCIAS”**).

Edema macular

Se observó en 0,4 % de los pacientes dentro de los 3 - 4 primeros meses de tratamiento (ver **“ADVERTENCIAS”**).

Hallazgos en el ECG

Prolongación del intervalo PR, del QTc y disminución de la frecuencia cardíaca (ver **“PRECAUCIONES”** y **“ADVERTENCIAS”**, **“Interacciones medicamentosas”**, **“Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares”**, **“Intervalo QT”**).

Bradiarritmia

Se observa al comienzo del tratamiento una disminución reversible de la frecuencia cardíaca y eventual retraso en la conducción AV (ver **“PRECAUCIONES”** y **“ADVERTENCIAS”**, **“Interacciones medicamentosas”** y **“FARMACODINAMIA”**).

La bradicardia reportada con frecuencia más baja fue de disminución promedio de 8 latidos por minuto, luego de 6 horas de la dosis. Algunos pacientes experimentan bradicardia sintomática con síntomas leves o moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones, molestias o dolor torácico, que desaparecieron dentro de las 24 horas. La frecuencia cardíaca retornó a los valores basales al cabo de 1 mes de la dosis crónica.

Hubo reportes aislados de bloqueo AV completo durante el período de observación de 6 horas tras la primera dosis. En el periodo de comercialización se han reportado casos aislados de asistolia transitoria y muerte dentro de las 24 horas de la primera dosis donde no se pudo excluir una posible relación con fingolimod.

La mayoría de los casos presentó anomalías transitorias y asintomáticas de la conducción sin requerir intervención, pero un paciente recibió tratamiento con isoprenalina (isoproterenol) debido a un bloqueo AV de segundo grado asintomático.

Presión sanguínea

Se han reportado casos de hipotensión durante el periodo observacional de la primera dosis. La administración crónica se ha asociado a un incremento de la presión arterial.

Eventos vasculares

Durante el período de comercialización se reportaron casos raros de ACV isquémico y hemorrágico, cuya relación con fingolimod fue incierta.

Neoplasias

En el período de comercialización se han reportado linfomas y neoplasias cutáneas.

De *pools* de datos de estudios clínicos, se reportó 1,8 % de pacientes con carcinoma de células basales, con frecuencia de 0,6 % en los grupos placebo.

Se han reportado en raros casos melanomas en el periodo de comercialización, habiéndose reportado un caso de sarcoma de Kaposi en un paciente.

Asimismo, en el periodo de comercialización se han reportado casos de linfoma que incluyeron linfomas de células T y B. También se reportaron casos de linfoma T cutáneo (micosis fungoides).

Sistema Respiratorio

Se han reportado casos de prolongación del FEV₁ y 7,1 % de los pacientes reportó disnea.

Convulsiones

Los casos de convulsiones fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fingolimod (0,9 %) que en los que recibieron placebo (0,3 %).

Reacciones adversas reportadas durante la comercialización:

Alteraciones cardíacas

Casos aislados de bloqueo AV transitorio durante el periodo de observación de 6 horas tras la primera dosis. También se notificaron casos aislados de asistolia transitoria y muerte inexplicable en el periodo de 24 horas posterior a la primera dosis.

Infecciones e infestaciones

Se ha reportado un caso fatal de síndrome de hemofagocitosis en un paciente con infección. Este síndrome es raro y se ha descrito en pacientes con EM, relacionado con infecciones.

Se comunicaron casos de infecciones oportunistas virales (VZV, JCV), fúngicas (meningitis criptocócica), y bacterianas (*Mycobacterium* atípico) (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

Alteraciones del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, *rash*, urticaria, angioedema al iniciar el tratamiento.

Alteraciones gastrointestinales

Náuseas

Hematológicas

Trombocitopenia.

Alteraciones del tejido conectivo y musculoesquelético

Mialgia, artralgia.

Hallazgos de laboratorio químico y hematológico

Se ha reportado aumento de enzimas hepáticas (generalmente ALT) en pacientes con esclerosis múltiple. En pacientes tratados con fingolimod se observaron elevaciones de ALT que superaron 5 veces el límite máximo normal en 1,9 % de los pacientes tras 6 a 9 meses del comienzo del tratamiento. El retorno a valores normales ocurrió dentro de los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento con fingolimod. En dos pacientes en los que se continuó el tratamiento los valores bajaron dentro de los 5 meses siguientes.

Colesterol y triglicéridos: en un estudio clínico se comunicó incremento de colesterol (> 6,21 nmol/L) en 39,6 % de los pacientes, comparado con 31,9 % de los pacientes en el grupo placebo; y de triglicéridos (> 3,39 mmol/L) en 13,7 % de los pacientes, comparado con 7,5 % en los que recibieron placebo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Las posibles interacciones de fingolimod con medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) no han sido estudiadas. El uso de estos medicamentos en pacientes con bradicardia ha sido relacionado a casos de *torsades*

de *pointes*. Si debiera comenzarse el tratamiento con Biomonar® en estos casos deberán controlarse los pacientes mediante monitoreo electrocardiográfico continuado durante la noche, en un centro adecuado.

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los corticoides al igual que las terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, deprimen las defensas inmunológicas, por lo que el riesgo de inmunosupresión estará aumentado en presencia de fingolimod. Por ello deberá procederse con cautela al determinar la dosificación y duración de estos tratamientos. En experiencias clínicas, el uso de corticoides hasta durante 5 días no incrementó la tasa de infecciones. Se deberá tener precaución si se sustituye un medicamento de acción.

Se debe tener precaución al sustituir con fingolimod un tratamiento con sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona.

Medicamentos que retardan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes o diltiazem)

Debe tenerse cuidado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca, como diltiazem o verapamilo, digoxina o ivabradina), teniendo en cuenta que el comienzo del tratamiento con fingolimod disminuye la frecuencia cardíaca, lo que podría provocar una bradicardia severa o un bloqueo auriculoventricular.

En estos casos es conveniente una consulta cardiológica o un monitoreo adecuado por el riesgo de estas interacciones, incluyendo el monitoreo continuo durante las 24 horas después de administrarse la primera dosis.

Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de medicamentos concomitantes

Fingolimod se elimina principalmente a través del citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente de otras isoenzimas CYP4F. Los estudios *in vitro* en hepatocitos indicaron que el CYP3A4 puede contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de una fuerte inducción del mismo.

Otros estudios *in vitro* de inhibición que utilizan 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 y fingolimod-fosfato reduzcan la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del CYP.

Capacidad de fingolimod y fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de medicamentos concomitantes

Estudios *in vitro* permitieron examinar el potencial del fingolimod para inducir el mRNA 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 mRNA, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP ni del transportador ABCB1 con respecto al control. De modo que no cabe esperar ninguna inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP o de ABCB1 (P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los

experimentos *in vitro* no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de fingolimod-fosfato.

Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inhibir el transporte activo de medicamentos concomitantes

En base a los datos *in vitro*, no se espera que fingolimod o fingolimod-fosfato inhiban la absorción de medicamentos concomitantes y/o de productos biológicos transportados por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (polipéptidos OATP1B1, OATP1B3), o el polipéptido co-transportador de sodio-taurocolato (NTCP). Tampoco se espera que inhiban la salida de medicamentos concomitantes y/o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP), o la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), ni, como ya se mencionó, la glicoproteína P (P-gp) a concentraciones terapéuticas.

Anticonceptivos orales

La administración diaria de 0,5 mg de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. 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.

Ciclosporina

Estudios de interacción con ciclosporina y fingolimod indican que es improbable que fingolimod vaya a reducir, o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través del CYP3A4, y es improbable que la inhibición de CYP3A4 reduzca la depuración de fingolimod. La inhibición potente de los transportadores P-gp, MRP2 y OATP1B1 no afecta la disposición de fingolimod.

Ketoconazol

Los niveles en sangre de fingolimod y fingolimod-fosfato se incrementaron en 1,7 veces cuando se los utiliza con ketoconazol en forma concomitante. Cuando se requiera el uso concomitante de estos fármacos, deberá monitorearse al paciente debido al mayor riesgo de reacciones adversas.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

No se observaron cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos debido al uso concomitante de fingolimod e isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem.

Carbamazepina

La administración concomitante de carbamazepina (un inductor fuerte de la enzima CYP450) 600 mg dos veces al día en el estado estacionario, y una dosis única de 2 mg de fingolimod, tuvieron un efecto débil en el AUC de fingolimod y de fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40 % aproximadamente. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Otros inductores fuertes de las enzimas CYP450, por ejemplo, rifampicina, efavirenz, fenobarbital y la hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de fingolimod-fosfato. Dado que esto potencialmente podría afectar la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan.

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

No se observó que fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fingolimod-fosfato.

Las siguientes sustancias carecieron de efectos clínicamente importantes ($\leq 20\%$) sobre las concentraciones de fingolimod o de fingolimod-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El tratamiento con fingolimod produce una alteración en el recuento de linfocitos en sangre periférica. Las pruebas de laboratorio que exigen el uso de células mononucleares circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

Estudios toxicológicos preclínicos en roedores, perros y monos, mostraron principalmente afectación del tejido linfoide. A nivel cardíaco se encontró efecto cronotrópico negativo e hipertensión. No se observó carcinogénesis en estudios de dos años de duración en ratas con exposiciones mayores 50 veces a la AUC utilizada en humanos. En ratones se observaron linfomas malignos con dosis 6 veces superiores al AUC en humanos. En células V79 indujo poliploidía en concentraciones de 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$. No se observó mutagénesis en prueba de Ames ni clastogénesis en pruebas de micronúcleos *in vivo* en ratones y ratas.

Estudios en ratas mostraron teratogénesis con dosis correspondientes al doble de exposición que la esperada en el ser humano tratado con 0,5 mg. En animales se observaron efectos tóxicos reproductivos como pérdidas fetales, ducto arterioso persistente y comunicación interventricular lo que se atribuye a la acción de fingolimod sobre el receptor de esfingosina-1-fosfato que participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis.

No afectó la espermatogénesis ni la fertilidad en ratas con hasta 10 mg/Kg (150 veces superior al AUC en humano con la dosis diaria de 0,5 mg).

Fingolimod se excreta en la leche materna de los animales y atraviesa la barrera placentaria.

Fertilidad

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

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (**ver “CONTRAINDICACIONES”**). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Biomonar® ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (**ver “ADVERTENCIAS”**). El material informativo para el médico también incluye medidas específicas. La paciente debe consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado para ella. Estas medidas se deben

implementar antes de recetar fingolimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad (**ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”**).

Embarazo

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

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

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

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

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

Por lo tanto, Biomonar® está contraindicado durante el embarazo (**ver “CONTRAINDICACIONES”**). El tratamiento con Biomonar® debe interrumpirse 2 meses antes de planificar un embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Biomonar®, debe discontinuar el tratamiento. El médico deberá advertir sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento, y realizar el seguimiento obstétrico adecuado. Además, deberá advertirse la posibilidad de exacerbaciones de la enfermedad tras la interrupción de tratamiento con Biomonar®.

Registro de exposición en el embarazo

Biosidus lleva un registro de personas embarazadas y de los recién nacidos hasta el año de edad que hayan estado expuestos a fingolimod. Si usted ha quedado embarazada y/o dado a luz durante o hasta después de tres meses de haber consumido fingolimod, deberá comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia del Biosidus al teléfono (54 9 11) 0800 666 2527 o al e-mail farmacovigilancia@biosidus.com.ar.

Lactancia

Dado que en animales fingolimod se excreta en la leche materna, habría potencial de riesgo de reacciones adversas serias en el lactante, por lo que deberá interrumpirse la lactancia en mujeres que reciban Biomonar®.

SOBREDOSIFICACIÓN

Si bien se han tolerado en voluntarios sanos dosificaciones de hasta 80 veces la dosis habitual, en casos de sobredosis debe controlarse la frecuencia cardíaca debido al riesgo de bradicardia, especialmente después de la primera dosis, incluyendo eventualmente el monitoreo nocturno del paciente con controles frecuentes de frecuencia cardíaca, presión arterial y electrocardiograma. Fingolimod no es eliminado totalmente del organismo mediante diálisis ni plasmaféresis.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones (Hospital Alejandro Posadas): Tel. 0800-333-0160 , (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo un blíster con 28 cápsulas duras de fingolimod 0,5 mg.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.

Conservar en el embalaje original.

No utilizar este medicamento pasada la fecha de caducidad.

Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aun estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

LÍNEA GRATUITA DE ATENCIÓN PERSONALIZADA 0800 999 2467 (0800-999-BIOS)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado N° 58.687

Biosidus SA. Constitución 4234, CABA, Argentina.

Elaborado en: 5 Kiryat Hamada St., Jerusalem, Israel y acondicionado en: Hipólito Yrigoyen (calle 38) 3781, Villa Chacabuco, Partido de General San Martín, General San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-55280416- BIOSIDUS - Prospectos - Certificado N58.687

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.29 17:20:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.29 17:21:02 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
BIOMONAR® 0,50 mg
FINGOLIMOD
Cápsulas duras (V.O)
Industria Argentina – Venta bajo receta

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

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

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

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

Conserve este prospecto ya que podría necesitar leerlo de nuevo.

Si experimenta efectos adversos, incluso si se trata de efectos no listados en este prospecto, consulte a su médico o llame al 0800-666-2527 (Programa de atención para pacientes de Biosidus SA).

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMA CUALITATIVA

El principio activo es fingolimod.

Cada cápsula dura de BIOMONAR® contiene: Fingolimod 0,5 mg (Como Fingolimod clorhidrato 0,56 mg);

Excipientes: Cloruro de sodio

Composición de la cápsula: Gelatina, Agua purificada, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172, Lauril sulfato de sodio, Colorcon S-1-17823 black.

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BIOMONAR®?
2. ¿Qué es y para qué se utiliza BIOMONAR®?
3. ¿Qué debo saber antes de utilizar BIOMONAR®?
4. ¿Cómo debo utilizar BIOMONAR®?
5. ¿Qué efectos adversos puede tener BIOMONAR®?
6. ¿Cómo debo conservar BIOMONAR®?

VERONICA GRIMOLDI

CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA LEGAL

BIOSIDUS SA



1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BIOMONAR®?

IF-2020-83884084-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 16

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar a tomar de **BIOMONAR®** si usted presenta alguna de las siguientes situaciones:

- Si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).
- Si tiene un electrocardiograma anormal.
- Si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (palpitaciones, náuseas o mareos).
- Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco (como por ejemplo betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos, o pilocarpina).
- Si tiene antecedentes de pérdida repentina de la conciencia o desmayos (síncope).
- Si tiene pensado o necesita vacunarse.
- Si nunca ha tenido varicela.
- Si tiene o ha tenido trastornos u otros signos inflamatorios en la zona de la visión central (mácula) del fondo de ojo (trastorno conocido como edema macular), una inflamación o una infección del ojo (uveítis), o si tiene diabetes, ya que puede ocasionarle problemas en los ojos.
- Si padece de problemas hepáticos.
- Si tiene aumentada la presión arterial y no puede ser controlada con medicamentos.
- Si padece de problemas respiratorios graves o tos del fumador.

Si padece alguna de las condiciones mencionadas, informe a su médico antes de tomar BIOMONAR®.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares: Al inicio del tratamiento, BIOMONAR® produce una disminución del ritmo cardíaco. Por lo cual puede sentirse mareado o cansado, ser consciente del latido cardíaco (palpitaciones) o puede descender su presión arterial. Si estos efectos son pronunciados, informe inmediatamente a su médico ya que puede necesitar tratamiento de manera inmediata. BIOMONAR® puede provocar latidos cardíacos irregulares, frecuentemente luego de la primera dosis. Los latidos irregulares generalmente se normalizan en menos de 24 horas. El ritmo cardíaco lento generalmente se normaliza en el plazo de un mes.

Su médico le solicitará la realización de un electrocardiograma (ECG) para evaluar el estado de su corazón:

- Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®.
- Luego del inicio del tratamiento, o luego de recibir la primera dosis de 0,5 mg en el caso que se haya cambiado la dosis de 0,25 por 0,5 mg.
- Al final del período de observación de 6 horas.

Para la toma de la primera dosis de BIOMONAR® su médico le solicitará que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, donde se le controlará el pulso (frecuencia cardíaca) y la presión arterial cada hora luego de recibir la primera dosis de BIOMONAR®, o luego de recibir la dosis de 0,5 mg, en el caso que su médico le haya cambiado la dosis anterior de 0,25 mg una vez al día.

Si su ECG presenta trazos anormales o su frecuencia cardíaca se encuentra lenta al final del período de observación de 6 horas, puede ser que haya que prolongar el tiempo de observación a cargo de un profesional sanitario, incluso a la noche, si llega a ser necesario.

Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted reinicie el tratamiento luego de la interrupción de la terapia con BIOMONAR®, dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo que recibió tratamiento (Ver **4. ¿Cómo debo utilizar BIOMONAR®? – Si interrumpe el tratamiento con BIOMONAR®**).

Si presenta latidos cardíacos anormales o irregulares o presenta alguna situación de riesgo de poder sufrirlos, o si presenta un ECG anormal, o presenta alguna enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca, puede que BIOMONAR® no sea el tratamiento adecuado para usted.

Si ha tenido desmayos repentinos, o disminución del ritmo cardíaco, puede ser que BIOMONAR® no sea el tratamiento adecuado para usted. Será evaluado por un médico cardiólogo que le indicará cómo debe iniciar el tratamiento, si debe requerir de monitorización durante la noche.

Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que provoquen una disminución en la frecuencia cardíaca, puede ser que BIOMONAR® no sea el tratamiento adecuado para usted. Requerirá de la evaluación de un médico cardiólogo para determinar si puede tomar medicamentos alternativos que no disminuyan la frecuencia cardíaca para poder instaurar el tratamiento con BIOMONAR®. Si no es posible el cambio a medicamentos alternativos que no disminuyan la frecuencia cardíaca, el cardiólogo le aconsejará cómo debe iniciar el tratamiento, si debe requerir de monitorización durante la noche.

Infecciones: BIOMONAR®, tiene un efecto inmunosupresor, produce una disminución del número de glóbulos blancos de la sangre, especialmente de los linfocitos, situación que predispone tener mayor facilidad de contraer infecciones durante el tratamiento y hasta dos meses después de interrumpir el tratamiento. Estas infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que tiene una infección, tiene fiebre, o síntomas parecidos a la gripe, si tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (que pueden ser síntomas de meningitis) comuníquese con su médico de manera inmediata. Si es mujer, visite regularmente a su ginecólogo para realizar los controles para detección del virus del papiloma humano (VPH). Si cree está empeorando su esclerosis múltiple, si siente debilidad o cambios en la visión o si advierte cualquier síntoma nuevo, comuníquese de manera inmediata con su médico ya que pueden ser síntomas de una enfermedad neurológica grave llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede provocar muerte o discapacidad grave.

Si nunca ha tenido varicela: Su médico comprobará su estado inmunológico frente al virus varicela zóster. Si no se encuentra protegido frente a ese virus, posiblemente antes de iniciar el tratamiento su médico le solicitará vacunarse. En este caso de requerir vacunación (para esta u otras

enfermedades), su médico le indicará iniciar el tratamiento con BIOMONAR® un mes después de haber completado el esquema de vacunación. No podrá recibir vacunas con microorganismos atenuados mientras esté en tratamiento con BIOMONAR®.

Edema macular: Si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (mácula) ubicada en el fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes, antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR® su médico le podrá solicitar que le realicen estudios para evaluar el estado de sus ojos.

A los 3 o 4 meses luego del inicio del tratamiento con BIOMONAR®, su médico podrá solicitar que le realicen estudios para evaluar el estado de sus ojos.

La mácula es una zona de la retina ubicada en el fondo del ojo, responsable de la visión central nítida y detallada. BIOMONAR® puede causar inflamación de la mácula (edema macular). La inflamación de la mácula ocurre generalmente en el transcurso de los primeros cuatro meses de tratamiento.

Si tiene diabetes o si ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis tiene más posibilidades de desarrollar edema macular. En estos casos su médico le solicitará controles oculares periódicos regulares para poder detectar edema macular.

Si tuvo edema macular consulte a su médico antes de iniciar o continuar el tratamiento con BIOMONAR®.

El edema macular puede producir los mismos síntomas visuales que los provocados por un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio puede ocurrir que no presente síntomas. Es importante que comunique a su médico cualquier cambio en su visión, fundamentalmente si:

- El centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro del campo visual.
- Si tiene problemas para ver colores o detalles.

Su médico le podrá solicitar la realización de estudios oculares.

Pruebas de la función hepática: No debe tomar BIOMONAR® si presenta problemas hepáticos graves, ya que BIOMONAR® puede afectar la función hepática. Es probable que usted no note ningún síntoma, pero si nota que su piel adquiere un color amarillento, o la parte blanca del ojo se torna amarillenta, o la orina es de color oscuro, o padece de náuseas y vómitos sin razón aparente, comuníquese de forma inmediata con su médico.

Si presenta alguno de estos síntomas luego de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®, comuníquese de forma inmediata con su médico.

Durante el primer año de tratamiento con BIOMONAR®, su médico le solicitará estudios (análisis de sangre) para evaluar su función hepática. Si estos estudios indican que tienen un problema en su hígado, su médico podrá interrumpir el tratamiento.

Aumento de la presión arterial: debido a que BIOMONAR® produce un aumento de la presión arterial, su médico le solicitará controles periódicos regulares de su presión arterial.

Problemas pulmonares: BIOMONAR® produce leves efectos pulmonares. Los pacientes con problemas pulmonares o con “tos del fumador” tienen mayores posibilidades de desarrollar efectos adversos pulmonares.

Recuento de células sanguíneas: BIOMONAR®, produce una disminución del número de glóbulos blancos de la sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los dos meses luego de haber interrumpido el tratamiento.

Si tiene que hacerse análisis de sangre, informe al médico que está tomando BIOMONAR® ya que, si no lo hace, puede ser que el médico no comprenda el resultado del análisis. Para determinados análisis de sangre su médico puede necesitar más cantidad de sangre que lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR® su médico le solicitará análisis de sangre para saber su recuento de glóbulos blancos y le podrá solicitar controles de recuento de glóbulos blancos de la sangre en forma periódica.

En caso de que tenga una cantidad insuficiente de glóbulos blancos su médico podrá indicarle la interrupción del tratamiento con BIOMONAR®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): Raramente han sido descritos casos de SEPR en pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod. Si durante el tratamiento con BIOMONAR® sufre dolor de cabeza intenso y de aparición repentina, confusión, convulsiones, cambios en la visión comuníquese de forma inmediata con su médico, ya que puede tratarse de una situación grave.

Cáncer de piel: Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod. Si nota algún nódulo en la piel (nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas que no cicatrizan por varias semanas, comuníquese de forma inmediata con su médico. Los síntomas de cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, tamaño o forma.

Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR® su médico le realizará un examen de piel para comprobar si presenta algún nódulo. Durante el tratamiento con BIOMONAR® su médico le realizará controles periódicos de la piel. Si aparece algún problema en su piel su médico podrá derivarlo a un dermatólogo.

Exposición a los rayos solares y protección frente al sol: Debido a que fingolimod causa inmunosupresión, aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Debido a esta razón deberá limitar la exposición a al sol y a los rayos UV utilizando ropa protectora adecuada y aplicando una crema solar con índice de protección UV elevado y reponerla con regularidad.

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con BIOMONAR®:

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

Personas de edad avanzada: La experiencia del uso de fingolimod en pacientes mayores de 65 años es limitada. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de iniciar tratamiento con BIOMONAR® si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, o si se encuentra en período de lactancia.

Su médico le podrá solicitar antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR® la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada.

Debe evitar quedar embarazada durante el tratamiento con BIOMONAR® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento debido al riesgo que puede ocasionar en el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con BIOMONAR® y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con BIOMONAR®, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

No deberá amamantar durante el tratamiento con BIOMONAR® debido a que fingolimod pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Conducción y uso de maquinarias

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que BIOMONAR® pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar maquinarias. 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 BIOMONAR®. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

2. ¿Qué es y para qué se utiliza BIOMONAR®?

Fingolimod es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (donde los síntomas aparecen en forma de brotes) en adultos, fundamentalmente en:

- ✓ Pacientes que no responden a un tratamiento para esclerosis múltiple;
- ó
- ✓ Pacientes que desarrollan rápidamente formas graves de la enfermedad.

BIOMONAR® no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a retrasar la velocidad de progresión de la enfermedad.

¿Qué es la esclerosis múltiple (EM)?

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) de origen autoinmune, en donde el sistema inmunológico (principalmente, los glóbulos blancos) ataca y daña la cubierta de mielina de las fibras nerviosas. La mielina, sustancia que envuelve a las fibras nerviosas, está formada por proteínas y grasas y su función es facilitar la conducción de los impulsos eléctricos de las neuronas. Cuando la mielina se destruye o se lesiona, la habilidad de los nervios para conducir impulsos desde y hacia el cerebro se ve afectada, lo que provoca la aparición de los síntomas.

La forma más frecuente de esta enfermedad es la esclerosis múltiple remitente recidivante, en la cual los síntomas aparecen en forma de brotes o crisis, que pueden durar días o meses. Los síntomas presentados se relacionan de acuerdo con la zona del sistema nervioso dañada, y varían de un paciente a otro. En general, las manifestaciones más comunes suelen ser: dificultad para caminar, trastornos en la visión, debilidad en los músculos de las extremidades, adormecimiento, entumecimiento u hormigueo o dolor en las extremidades (parestias), dificultades en la coordinación, fatiga, temblores, trastornos del equilibrio. Una vez finalizado el brote, los síntomas suelen desaparecer completamente, aunque algunos problemas pueden persistir.

¿Cómo actúa BIOMONAR®?

BIOMONAR® ayuda a disminuir la frecuencia de los brotes y a retrasar la progresión de la enfermedad, ya que disminuye la capacidad de algunos glóbulos blancos - llamados linfocitos - de llegar hasta el SNC.

3. ¿Qué debo saber antes de utilizar BIOMONAR®?

¿Quiénes no deben tomar BIOMONAR® y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?

No tome BIOMONAR® e informe a su médico si usted cumple alguna de las condiciones que se detallan a continuación:

- Si tiene disminuida la respuesta inmunitaria (provocada por un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o un medicamento que disminuya o suprima la acción del sistema inmunitario).
- Si padece de una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- Si tiene un cáncer activo.
- Si padece problemas graves de hígado.
- Si en los últimos 6 meses sufrió un ataque al corazón (infarto agudo de miocardio), angina de pecho, accidente cerebrovascular (ACV), aviso de accidente cerebrovascular, o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- Si tiene algún latido cardíaco anormal (arritmia), incluyendo los pacientes que presenten ECG con prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con **BIOMONAR®**.
- Si está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento para el tratamiento de los latidos cardíacos irregulares (arritmias) como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- Si es alérgico al fingolimod o a alguno de los componentes de **BIOMONAR®**.
- Si está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.

¿Puedo tomar BIOMONAR® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye: medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ✓ **Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario**, incluidos **otros medicamentos utilizadas para el tratamiento de la EM**, como interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar BIOMONAR® junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (**ver “¿Quiénes no deben tomar BIOMONAR® y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?”**).
- ✓ **Corticoesteroides**, debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.

- ✓ **Vacunas.** Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con BIOMONAR® y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este período de tiempo.
- ✓ **Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (por ejemplo, los betabloqueantes como el atenolol). El uso de BIOMONAR® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®.
- ✓ **Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón**, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar BIOMONAR®, ya que esto podría intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón (**ver “¿Quiénes no deben tomar BIOMONAR® y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?”**).

Otros medicamentos:

- ✓ Inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos (ketoconazol), claritromicina o telitromicina.
- ✓ Carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de BIOMONAR®).

Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

4. ¿Cómo debo utilizar BIOMONAR®?

El tratamiento con BIOMONAR® deberá ser supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La vía de administración de este producto es la oral.

Tome BIOMONAR® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de dudas consulte nuevamente a su médico.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con BIOMONAR®.

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

Si su hijo toma/usa BIOMONAR®, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

BIOMONAR® se debe administrar por vía oral, una vez al día, con un vaso de agua, con o sin alimentos.

Las cápsulas se deberán tragar intactas, sin abrirlas.

Se recomienda tomar BIOMONAR® a la misma hora todos los días con el fin de ayudar a recordar el momento de tomar el medicamento.

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

¿Qué debo hacer si tomo más dosis de la usual?

Si toma más BIOMONAR® del que debe:

Si tomó más BIOMONAR® del que debe comuníquese con su médico de forma inmediata. Su médico le podrá solicitar controles a cada hora de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y solicitarle un ECG. Puede decidir controlarlo toda 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: Tel. (011) 4962-6666/2247

- Centro Nacional de Intoxicaciones (Hospital Alejandro Posadas): Tel. 0800-333-0160, (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si olvidó tomar una dosis de BIOMONAR®

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

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

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con BIOMONAR®

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

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

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

Se han notificado casos de pacientes con “efectos rebote” y reaparición exacerbada de brotes tras la interrupción de fingolimod. Converse con su médico si desea interrumpir el tratamiento con BIOMONAR® para que pueda tomar las medidas de prevención y seguimiento adecuadas.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con BIOMONAR® y de qué modo.

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

5. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener BIOMONAR®?

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves.

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

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.

- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.
- Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia y también se han notificado en pacientes pediátricos tratados con BIOMONAR®.
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles.
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas.
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picor, sangrar o ulcerarse.
- Convulsiones, ataques (más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos).

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

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático).
- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente.

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

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

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

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con BIOMONAR®.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.

- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.

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

Otros efectos adversos:

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

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

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

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

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

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

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

- Alteraciones de los vasos sanguíneos.
- Trastornos del sistema nervioso.
- Cáncer del sistema linfático (linfoma).

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

- Inflamación periférica.

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

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado anterior.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio Biosidus, comunicándose al 0800-666-2527 (Programa de Servicio a Pacientes) o al e-mail farmacovigilancia@biosidus.com.ar .

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

6. ¿Cómo debo conservar BIOMONAR®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su embalaje original bien cerrado, al resguardo de la humedad.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

No utilizar este medicamento si ya pasó la fecha de caducidad. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 28 cápsulas duras.

Este folleto resume la información más importante de BIOMONAR®, para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar BIOMONAR® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome BIOMONAR® luego de la fecha de vencimiento.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS 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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Centro de atención al cliente de Laboratorio Biosidus 0800-666-2527.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N° 58.687
BIOSIDUS S.A
Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: 5 Kiryat Hamada St., Jerusalem, Israel y acondicionado en: Hipólito Yrigoyen (calle 38) 3781, Villa Chacabuco, Partido de General San Martín, General San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Enero de 2020

VERONICA GRIMOLDI

CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA LEGAL

BIOSIDUS SA



IF-2020-83884084-APN-DGA#ANMAT
Página 15 de 16



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-55280416- BIOSIDUS - Inf pacientes - Certificado N58.687

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.29 17:21:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.29 17:21:20 -03:00