



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **5 4 8 7**

BUENOS AIRES, **23 MAY 2017,**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001024-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. Y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEBRINA / FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO) 0,5 mg, aprobada por Certificado Nº 57.773.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. Nº 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

5487

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° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. Y C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEBRINA / FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD (COMO FINGOLIMOD CLORHIDRATO) 0,5 mg, los nuevos proyectos de rótulos de fojas 156 a 164, los nuevos proyectos de prospectos de fojas 63 a 134 y la información para el



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 15487

paciente de fojas 135 a 155, desglosando de fojas 156 y 159, 63 a 86 y 135 a 141.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado Nº 57.773, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001024-17-5

DISPOSICIÓN Nº 15487

Jfs

Dr. ROBERTO LUCER
Subadministrador Nacional
A. N. M. A. T.



5487

PROYECTO DE PROSPECTO

LEBRINA
FINGOLIMOD 0,5 mg
Cápsulas duras

23 MAY 2017

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod	0,5000 mg
(como fingolimod clorhidrato)	0,5600 mg)
Celulosa microcristalina	59,2900 mg
Almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500)	7,0000 mg
Talco	2,1000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3500 mg
Estearato de magnesio	0,7000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0359 mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	1,0357 mg
Gelatina	36,9285 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes inmunosupresores selectivos.
Código ATC: L04AA27

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacología

Mecanismo de acción

Fingolimod se metaboliza mediante esfingosina quinasa al metabolito activo, Fingolimod-fosfato. Fingolimod-fosfato es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, y se une con gran afinidad a los receptores 1, 3, 4 y 5 de esfingosina 1-fosfato. Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los nódulos linfáticos, reduciendo la cantidad de linfocitos en la sangre periférica. Se desconoce el mecanismo mediante el cual fingolimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero puede involucrar reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12362

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea,
APODERADA

Farmacodinamia

Frecuencia y ritmo cardiaco.

Fingolimod causa una reducción pasajera de la frecuencia cardiaca y de la conducción AV al inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia cardiaca aumenta de forma progresiva después del primer día, y regresa a valores basales dentro del mes de comenzar el tratamiento crónico.

Las respuestas autónomas del corazón, incluida la variación diurna de la frecuencia cardiaca y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod.

El tratamiento con fingolimod no está vinculado a una disminución del gasto cardiaco.

Potencial para prolongar el intervalo QT.

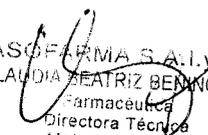
En un estudio minucioso del intervalo QT de dosis de 1,25 o 2,5 mg de fingolimod en estado estacionario, cuando todavía había un efecto cronotrópico negativo de fingolimod, el tratamiento tuvo como resultado una prolongación del QTc, con el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 90 % de 14,0 ms. No hay una señal consistente de mayor incidencia de valores atípicos del QTc, ya sea absolutos o cambio desde el basal, vinculada al tratamiento con fingolimod. En estudios de EM, no hubo prolongación clínicamente relevante del intervalo QT, pero los pacientes con riesgo de prolongación de QT no fueron incluidos en estudios clínicos.

Sistema inmunológico

Efectos en las cantidades de células inmunes en la sangre

En un estudio con fingolimod 0,5 mg diarios, el recuento de linfocitos disminuyó a aproximadamente 60 % del basal dentro de las 4 – 6 horas de la primera dosis. Con la dosis diaria continuada, el recuento de linfocitos continuó disminuyendo a lo largo de 2 semanas, alcanzando un recuento nadir de aproximadamente 500 células/ μ L o aproximadamente 30 % del basal. En un estudio controlado con placebo en pacientes con EM, el 18 % de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg alcanzó un nadir de < 200 células/ μ L en por lo menos una ocasión. Ningún paciente tratado con placebo alcanzó un nadir de < 200 células/ μ L. Los bajos recuentos de linfocitos se mantienen con la dosis diaria crónica de fingolimod 0,5 mg diarios.

La administración crónica de fingolimod conduce a una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente 80 % del basal. Los monocitos no se ven afectados por fingolimod.

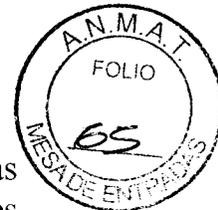


ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

5487



Los aumentos del recuento de linfocitos periféricos son evidentes a los días de cesar el tratamiento de fingolimod y típicamente los recuentos normales se alcanzan dentro de 1 o 2 meses.

Efecto en la respuesta de anticuerpos

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación, según se evaluó en 2 estudios.

Función pulmonar

Las dosis únicas de fingolimod ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) están vinculadas a un aumento dependiente de la dosis de la resistencia de las vías respiratorias. En un estudio de 14 días con dosis de 0,5 mg, 1,25 mg o 5 mg/día, fingolimod no estuvo vinculado a oxigenación dañada o desaturación de oxígeno con ejercicio o un aumento de la receptividad de las vías respiratorias a metacolina. Los individuos bajo tratamiento con fingolimod tuvieron una respuesta broncodilatadora normal a los agonistas beta inhalados.

En un estudio controlado con placebo de 14 días de duración, en pacientes con asma moderado, no se observó efecto con fingolimod 0,5 mg (dosis recomendada en EM).

Farmacocinética

Absorción

La $T_{m\acute{a}x}$ de fingolimod es de 12 – 16 horas. La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93 %.

La ingesta de comida no altera la $C_{m\acute{a}x}$ o la exposición (AUC) de fingolimod o fingolimod-fosfato. Por lo tanto, LEBRINA puede tomarse sin consideración de las comidas.

Las concentraciones en sangre en estado estacionario se alcanzan dentro de 1 a 2 meses luego de la administración una vez por día y los niveles en estado estacionario son aproximadamente 10 veces mayores que con la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod se distribuye ampliamente (86 %) en los glóbulos rojos. Fingolimod-fosfato tiene una menor captación en las células sanguíneas de < 17 %. Fingolimod y fingolimod-fosfato tienen una unión a proteínas $> 99,7$ %. La unión a proteínas de fingolimod y fingolimod-fosfato no se ve alterada por insuficiencia renal o hepática.

Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos corporales con un volumen de distribución de alrededor de 1200 ± 260 l.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



Metabolismo

La biotransformación de fingolimod en humanos se produce mediante tres vías principales: mediante fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo de fingolimod-fosfato, mediante biotransformación oxidativa principalmente vía la isoenzima 4F2 del citocromo P450 y posterior degradación de tipo de ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante formación de análogos no polares de ceramida farmacológicamente inactivos de fingolimod.

Fingolimod se metaboliza principalmente mediante el CYP4F2 humano con una contribución menor de CYP2D6, 2E1, 3A4 y 4F12. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas podrían alterar la exposición a fingolimod o fingolimod-fosfato. La participación de múltiples isoenzimas de CYP en la oxidación de fingolimod indica que su metabolismo no estará sujeto a una inhibición sustancial en presencia de un inhibidor de una isoenzima CYP única específica.

Luego de la administración oral única de [^{14}C] fingolimod, los principales componentes relacionados en sangre, a juzgar por su contribución al AUC hasta 816 horas después de la dosis de componentes totales radiomarcados, son fingolimod sin cambios (23,3 %), fingolimod-fosfato (10,3 %) y metabolitos inactivos [metabolito de ácido carboxílico M3 (8,3 %), metabolito de ceramida M29 (8,9 %) y metabolito de ceramida M30 (7,3 %)].

Eliminación

El clearance en sangre de fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y la vida media terminal aparente promedio ($t_{1/2}$) es de 6 – 9 días. Los niveles en sangre de fingolimod-fosfato disminuyen de forma paralela con aquellos de fingolimod en la fase terminal, arrojando vidas medias similares para ambos.

Luego de la administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina como metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan intactos en la orina, pero son los componentes principales en las heces, representando las cantidades de cada uno menos del 2,5 % de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de fingolimod se incrementan en 32 % y 43 %, respectivamente, y la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de fingolimod-fosfato se incrementaron en 25 % y 14 %, respectivamente, sin cambio en la vida media de eliminación aparente. Sobre la base de estos hallazgos, la dosis de LEBRINA 0,5 mg es adecuada para el uso en pacientes con insuficiencia renal. La exposición sistémica de dos

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARCELA RIZ BENINCASA
Farmacéutica
Profesora Técnica
C. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

metabolitos (M2 y M3) se incrementa 3 y 13 veces, respectivamente. No se ha caracterizado por completo la toxicidad de estos metabolitos.

No se ha realizado un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

En individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, no se observó ningún cambio en la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod, pero el AUC se incrementó respectivamente en 12 %, 44 % y 103 %. En pacientes con insuficiencia hepática grave la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod-fosfato disminuyó un 22 % y el AUC no se modificó sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod-fosfato no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor (ver Advertencias y precauciones).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Raza

Los efectos de la raza en la farmacocinética de fingolimod y fingolimod-fosfato no pueden evaluarse de manera adecuada debido a la poca cantidad de pacientes no blancos en el programa clínico.

Sexo

El sexo no tiene influencia clínicamente significativa en la farmacocinética de fingolimod y fingolimod-fosfato.

Pacientes geriátricos

El mecanismo para la eliminación y los resultados de la farmacocinética de la población indican que el ajuste de dosis no sería necesario en los pacientes ancianos. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Interacciones farmacocinéticas

Ketoconazol

La coadministración de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A y CYP4F) 200 mg dos veces por día en estado estacionario y una dosis única de fingolimod 5 mg condujo a un aumento del 70 % del AUC de fingolimod y fingolimod-fosfato. Los pacientes que usan fingolimod y ketoconazol sistémico de forma concomitante deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor (ver Interacciones medicamentosas).

Carbamazepina

La coadministración de carbamazepina (un potente inductor de la enzima de CYP450) 600 mg dos veces por día en estado estacionario y una dosis única de fingolimod 2 mg disminuyó las concentraciones en sangre (AUC) de fingolimod y fingolimod-fosfato en aproximadamente 40%. Se desconoce el impacto clínico de esta disminución.

Otros potentes inductores enzimáticos de CYP450, por ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan, también pueden reducir el AUC de fingolimod y fingolimod-fosfato. Se desconoce el impacto clínico de esta posible disminución.

Potencial de fingolimod y fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de co-medicamentos

Es poco probable que fingolimod y fingolimod-fosfato reduzcan el clearance de fármacos que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediante las isoenzimas principales del citocromo P450

Potencial de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo o el metabolismo de co-medicamentos

Fingolimod se examinó por su potencial para inducir la actividad de CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2, y mRNA MDR1 (P-glicoproteína) y CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP4F2 humanos en hepatocitos humanos primarios. No se espera que fingolimod-fosfato tenga efectos de inducción clínicamente significativa en estas enzimas con la dosis terapéutica de fingolimod.

Transportadores

No se espera que fingolimod ni tampoco fingolimod-fosfato inhiban la captación de co-medicamentos o biológicos transportados por OATP1B1, OATP1B3 o NTCP. De manera similar, no se espera que inhiban el flujo de co-medicamentos o biológicos transportados por la proteína de resistencia en cáncer de mama (MXR), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), la proteína asociada a resistencia a multifármacos 2 (MRP2), y el transporte mediado por MDR1 a concentraciones terapéuticas.

Anticonceptivos orales

La coadministración de fingolimod 0,5 mg diarios con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no provocó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a los anticonceptivos orales. La exposición a fingolimod y a fingolimod-fosfato fue consistente con la de estudios anteriores. No se han realizado estudios de interacción con



anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no se espera un efecto de fingolimod en su exposición.

Ciclosporina

La farmacocinética de la dosis única de fingolimod no se vio alterada durante la coadministración con ciclosporina en estado estacionario, ni tampoco se vio alterada la farmacocinética en estado estacionario de ciclosporina por parte de fingolimod. Estos datos indican que es poco probable que fingolimod reduzca el clearance de fármacos que se eliminan principalmente mediante CYP3A4 y muestran que la inhibición potente de transportadores MDR1, MRP2 y OATP-C no influye en la disposición de fingolimod.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

La exposición a dosis única de fingolimod y fingolimod-fosfato no se vio alterada por la coadministración de isoproterenol o atropina. Del mismo modo, la farmacocinética de dosis única de fingolimod y fingolimod-fosfato y la farmacocinética en estado estacionario tanto de atenolol como de diltiazem no sufrieron cambios durante la coadministración de estos últimos dos fármacos individualmente con fingolimod.

Análisis de farmacocinética de la población

Una evaluación farmacocinética de la población realizada en pacientes con EM no brindó evidencia de un efecto significativo de fluoxetina y paroxetina (inhibidores potentes de CYP2D6) en las concentraciones previas a la dosis de fingolimod o fingolimod-fosfato. Además, las siguientes sustancias frecuentemente prescritas al mismo tiempo no tuvieron efecto clínicamente relevante (< 20 %) en las concentraciones previas a la dosis de fingolimod o fingolimod-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina y corticosteroides.

INDICACIONES

LEBRINA está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y para retrasar la acumulación de discapacidad física.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA NEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APPROBADA

La dosis recomendada de LEBRINA es de 0,5 mg por vía oral una vez por día. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg están vinculadas a una mayor incidencia de reacciones adversas sin un beneficio adicional. LEBRINA se puede tomar con o sin alimentos.

Control de la primera dosis

El inicio del tratamiento de LEBRINA tiene como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca. Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el lapso de una hora y el nadir del Día 1 se produce en general aproximadamente dentro de las 6 horas, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

La primera dosis de LEBRINA debe administrarse en un entorno en el cual estén disponibles los recursos para manejar de forma apropiada la bradicardia sintomática. Para evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de Fingolimod, observar a todos los pacientes durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia mediante la medición del pulso y de la presión arterial cada hora. En todos los pacientes, obtener un electrocardiograma (ECG) antes de la administración, y al final del período de observación.

Se debe establecer una observación adicional hasta que se resuelva el hallazgo en las siguientes situaciones:

- La frecuencia cardíaca a las 6 horas de la dosis es < 45 lpm.
- La frecuencia cardíaca a las 6 horas de la dosis se encuentra en el valor más bajo posterior a la dosis (indicando que el efecto farmacodinámico máximo en el corazón puede no haber ocurrido)
- El ECG a las 6 horas de la dosis muestra un bloqueo auriculoventricular (AV) de reciente diagnóstico de segundo grado o más.

En caso de que se produzca bradicardia sintomática posterior a la dosis, iniciar un manejo apropiado, comenzar monitoreo de ECG continuo, y continuar la observación hasta que los síntomas se hayan resuelto.

En caso de que un paciente requiera intervención farmacológica para bradicardia sintomática, se debe iniciar un monitoreo de ECG continuo durante la noche en una institución médica, y la estrategia de monitoreo de la primera dosis se debe repetir después de la segunda dosis de LEBRINA.

Los pacientes con enfermedades preexistentes (por ej. enfermedad cardíaca isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño no tratada severa, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinoauricular) pueden tolerar mal la bradicardia inducida por fingolimod, o experimentar alteraciones serias en el ritmo cardíaco después de la primera dosis de . Antes del tratamiento con

5 4 3 2 1



LEBRINA, un médico capacitado de forma adecuada debe realizar una evaluación cardiaca en estos pacientes y, si son tratados con fingolimod deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en una institución médica después de la primera dosis.

LEBRINA está contraindicado en pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron infarto de miocardio, angina inestable, ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere internación o insuficiencia cardiaca Clase III/IV.

Como el inicio del tratamiento con fingolimod tiene como resultado una disminución de la frecuencia cardiaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con un intervalo QTc prolongado (>450 mseg. para los hombres, >470 mseg. para las mujeres) antes de la administración o durante las 6 horas de observación, o con riesgo adicional de prolongación de QT (por ej. hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome del QT alargado congénito) o en terapia concurrente con fármacos que prolongan el QT con riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ej. citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en una institución médica.

La experiencia con fingolimod es limitada en pacientes que reciben terapia concurrente con fármacos que retardan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ej. betabloqueantes, bloqueantes del canal del calcio que reducen la frecuencia cardiaca tales como diltiazem o verapamilo, o digoxina). Como el inicio del tratamiento con fingolimod también está vinculado a un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos fármacos durante el inicio de LEBRINA puede estar relacionado con bradicardia severa o bloqueo cardiaco. La posibilidad de cambiar a fármacos que no retardan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por el médico que prescribe estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA. Los pacientes que no pueden realizar un cambio deben tener un monitoreo de ECG continuo durante la noche después de la primera dosis.

Los datos clínicos indican que los efectos de fingolimod en la frecuencia cardiaca son máximos después de la primera dosis, aunque pueden persistir efectos más leves en la frecuencia cardiaca durante 2 a 4 semanas, en promedio, después del inicio de la terapia, momento en el cual la frecuencia cardiaca generalmente regresa a valores basales. Los médicos deben continuar alertas a los informes de los pacientes sobre síntomas cardiacos.

Reinicio de la terapia después de la discontinuación

Si la terapia con LEBRINA se discontinúa por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, los efectos en la frecuencia cardiaca y en la conducción AV pueden recurrir al reintroducir el tratamiento con

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

LEBRINA y se deben aplicar las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que para la administración inicial. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción por 1 día o más; durante las semanas 3 y 4 de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de interrupción del tratamiento por más de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad observadas incluyen erupción cutánea, urticaria y angioedema al iniciar el tratamiento.
- Pacientes que en los últimos 6 meses experimentaron infarto de miocardio, angina inestable, ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere internación o insuficiencia cardíaca Clase III/IV.
- Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) tipo II de Mobitz de segundo o tercer grado o síndrome del nódulo sinoauricular, salvo que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Intervalo de QTc basal ≥ 500 mseg.
- Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III.
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.

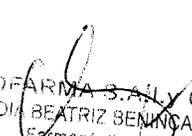
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia y bloqueo aurículo-ventricular

Debido al riesgo de bradicardia y bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento de LEBRINA (ver Dosis y administración).

Reducción de la frecuencia cardíaca

Luego de la primera dosis de LEBRINA, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de la hora. El Día 1, el descenso máximo de la frecuencia cardíaca se produce generalmente dentro de las 6 horas, y se recupera hacia las 8-10 horas posteriores a la dosis, aunque no a niveles basales. Debido a la variación diurna fisiológica, hay un segundo período de disminución de la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas de la primera dosis. En algunos pacientes, la disminución de la frecuencia cardíaca durante el segundo período es más pronunciada que la disminución observada en las primeras 6 horas. Raramente se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto. Se informaron



ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

reacciones adversas de bradicardia sintomática luego de la primera dosis en 0,6 % de los pacientes que recibieron fingolimod y en el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos, pero algunos pacientes experimentaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y dolor de pecho que normalmente se resolvieron dentro de las primeras 24 horas bajo tratamiento.

Luego de la segunda dosis, se puede producir otra disminución de la frecuencia cardiaca en comparación con la frecuencia cardiaca anterior a la segunda dosis, pero este cambio es de menor magnitud que el observado luego de la primera dosis. Con la administración continuada, la frecuencia cardiaca regresa a valores basales dentro de un mes de tratamiento crónico.

Bloqueo auriculo-ventricular

El inicio del tratamiento de fingolimod ha tenido como resultado retrasos pasajeros en la conducción AV. En estudios clínicos se informaron bloqueos AV de primer grado luego de la primera dosis en 4,7 % de los pacientes que recibieron fingolimod y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo. También se identificaron bloqueos AV de segundo grado (Tipos Mobitz I [Wenckebach] o 2: 1) luego de la primera dosis en 4 % de los pacientes que recibieron fingolimod y en el 2% de los pacientes que recibieron placebo. Las anomalías de la conducción fueron generalmente transitorias y asintomáticas, y se resolvieron en las primeras 24 horas del tratamiento, pero ocasionalmente requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol.

En estudios post comercialización, se han observado bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con escape de la unión durante el período de observación de 6 horas de la primera dosis con fingolimod. Se han producido eventos aislados de aparición tardía, que incluyen asistolia transitoria y muerte sin explicación, dentro de las 24 horas de la primera dosis. Estos eventos se confundieron por los medicamentos concomitantes o la enfermedad preexistente, y la relación con es incierta. También se informaron casos de síncope después de la primera dosis de fingolimod.

Riesgo de infecciones

Fingolimod provoca una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a 20 - 30 % de los valores basales debido a la captura reversible de linfocitos en tejidos linfoides. Por lo tanto, LEBRINA puede aumentar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza seria.

Antes de comenzar el tratamiento con LEBRINA, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).



ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BEMINCASA
(Farmaceutica)
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOBERRADA

Considerar la suspensión del tratamiento si un paciente manifiesta una infección seria, y reevaluar los riesgos y beneficios antes de reiniciar la terapia. Como la eliminación de fingolimod después de la discontinuación puede llevar hasta dos meses, continuar controlando la presencia de infecciones a lo largo de todo este período. Indicar a los pacientes que reciben LEBRINA que informen síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones crónicas o agudas activas no deben comenzar el tratamiento hasta que se resuelva la infección.

En estudios controlados de EM, la tasa global de infecciones (72 %) y de infecciones serias (2 %) con fingolimod fue similar a placebo. Sin embargo, la bronquitis, el herpes zoster, la gripe, la sinusitis y la neumonía fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fingolimod. Las infecciones graves ocurrieron en el 2,3% de los pacientes tratados con fingolimod frente al 1,6% de los tratados con placebo.

En el contexto de postcomercialización de fingolimod, han sido reportadas infecciones graves con patógenos oportunistas, como virus de John Cunningham (VJC), virus herpes simplex 1 y 2, virus varicela zoster, hongos (criptococos) y bacterias (micobacterias atípicas). Los pacientes con síntomas y signos compatibles con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación diagnóstica inmediata y tratamiento apropiado.

Infecciones herpéticas:

En la etapa posterior a la comercialización de fingolimod se han producido infecciones graves y potencialmente mortales diseminadas por varicela zoster y herpes simple, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica. En los pacientes que están recibiendo fingolimod y presentan una recaída atípica de su EM o un fallo multiorgánico, se deben incluir como diagnóstico diferencial a las infecciones herpéticas diseminadas.

También se han notificado casos de sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativo asociado con la infección por el virus del herpes humano 8 (HHV-8). Los pacientes con síntomas o signos compatibles con el sarcoma de Kaposi deben ser referidos para una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos.

Infecciones criptocócicas:

Se han notificado infecciones criptocócicas, incluidos casos de meningitis criptocócica y de infecciones criptocócicas diseminadas, luego de la comercialización de fingolimod. Las infecciones criptocócicas han ocurrido generalmente después de aproximadamente 2 años de tratamiento con

fingolimod, pero pueden ocurrir antes. Se desconoce la relación entre el riesgo de infección criptocócica y la duración del tratamiento. Los pacientes con síntomas y signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras:

Fingolimod no ha sido administrado de forma concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de EM. Se cree que el uso concomitante de fingolimod con cualquiera de estas terapias aumentaría el riesgo de inmunosupresión (ver Interacciones).

Al rotar el tratamiento con otros medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores a fingolimod, se debe considerar la duración y el modo de acción de tales sustancias para evitar efectos inmunosupresores aditivos.

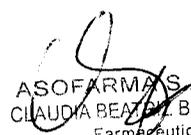
Vacunación/análisis de anticuerpos contra el virus de la varicela zoster:

Al igual que para cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, los pacientes sin antecedentes de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zoster (VZV) deben ser analizados para detectar anticuerpos contra el VZV. Se debe considerar la vacunación contra el VZV de pacientes con resultado negativo del análisis de anticuerpos antes de comenzar el tratamiento con LEBRINA, luego de la cual el inicio del tratamiento con LEBRINA se debe posponer por 1 mes para dejar que se alcance el efecto completo de la vacunación.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva:

Luego de su comercialización, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM que recibieron fingolimod. La LMP es una infección cerebral oportunista, causada por el virus JC (VJC), que típicamente ocurre sólo en pacientes inmunocomprometidos y que por lo general conduce a muerte o discapacidad severa. La LMP se ha producido en pacientes que no habían sido tratados previamente con natalizumab, (que tiene una asociación conocida con la LMP), y que tampoco estaban tomando concomitantemente medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Los pacientes no tenían otras condiciones médicas sistémicas identificadas en curso, que pudieran resultar en el compromiso de la función inmune, aunque un paciente tenía un historial de cáncer tratado con quimioterapia varios años antes de tomar fingolimod. Los casos se han producido en



ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APROBADA

pacientes tratados con fingolimod durante al menos 2 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento.

Ante el primer signo o síntoma sugestivo de LMP, se debe suspender el uso de fingolimod y realizar una evaluación diagnóstica apropiada. Los hallazgos en la RM pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan de días a semanas e incluyen: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad.

Edema macular:

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deben realizar fondos de ojo, incluyendo la mácula, en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, 3-4 meses después del inicio del tratamiento, y en cualquier momento después de que un paciente informe alteraciones visuales durante el tratamiento con fingolimod.

Dicho riesgo de edema macular es dependiente de la dosis.

En los estudios controlados con placebo se observó edema macular con o sin síntomas visuales en el 0,5% de los pacientes tratados con fingolimod y 0,4% de los pacientes tratados con placebo. El edema macular ocurrió predominantemente durante los primeros 3 a 4 meses de tratamiento. Estos ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido de edema macular.

Los síntomas de edema macular incluyeron visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen oftalmológico de rutina detectó edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales. El edema macular generalmente es parcial o completamente resuelto con o sin tratamiento después de la interrupción del fármaco. Algunos pacientes tuvieron pérdida residual de la agudeza visual incluso después de la resolución del edema macular. También se ha notificado edema macular luego de la comercialización de fingolimod, generalmente en los primeros 6 meses de tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con fingolimod en pacientes que desarrollaron edema macular. La decisión de suspender o no el tratamiento con debe incluir una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia después de la reincidencia.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus:

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus presentan un mayor riesgo de desarrollar edema macular durante el



tratamiento con fingolimod. La tasa fue de aproximadamente el 20 % en pacientes con antecedentes de uveítis frente al 0,6 % en aquellos sin antecedentes de uveítis. Fingolimod no ha sido probado en pacientes con EM y diabetes mellitus. Además del examen del fondo de ojo incluyendo la mácula antes del tratamiento y a los 3-4 meses después de su inicio, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes regulares de seguimiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Ha habido raros casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) informados en pacientes que recibieron fingolimod. Los síntomas informados incluyeron aparición repentina de dolor de cabeza grave, estado mental alterado, alteraciones visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son habitualmente reversibles, pero pueden evolucionar en ACV isquémico o hemorragia cerebral. La demora en el diagnóstico y tratamiento puede conducir a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha SEPR, se debe discontinuar el tratamiento con LEBRINA.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) y en la capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con fingolimod ya al mes del inicio del tratamiento. En el Mes 24, la reducción con respecto al basal en el porcentaje de valores predichos para VEF₁ fue del 2,8 % para fingolimod y del 1 % para placebo. Para DLCO, las reducciones con respecto al basal en porcentaje de valores predichos en el mes 24 fueron de 3,3 % para fingolimod y 0,5 % para placebo. Los cambios en el VEF₁ parecen ser reversibles después de la discontinuación del tratamiento. No hay suficiente información para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de la discontinuación del fármaco. En estudios controlados de EM, se informó disnea en 9 % de los pacientes que recibieron fingolimod y en 7 % de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes discontinuaron fingolimod debido a disnea sin explicar durante los estudios de extensión (no controlados). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con EM y función respiratoria comprometida.

Se debe realizar la evaluación espirométrica de la función respiratoria y la evaluación de la DLCO durante la terapia con LEBRINA si estuvieran clínicamente indicadas.

Lesión hepática

Se pueden producir elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben fingolimod. Deben estar disponibles los niveles de transaminasas y

4

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENVINGASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APORRABA

de bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) antes del inicio de la terapia con LEBRINA.

Durante estudios clínicos, se produjo elevación de las transaminasas hepáticas 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o mayor en 14 % de los pacientes tratados con fingolimod, en comparación con 3 % de los pacientes con placebo. Se produjeron elevaciones 5 veces el LSN en 4,5 % de los pacientes con Fingolimod y en 1 % de los pacientes con placebo. La mayoría de las elevaciones se produjeron dentro de los 6 - 9 meses. En estudios clínicos, fingolimod se discontinuó si la elevación excedía 5 veces el LSN. Los niveles de transaminasas en suero regresaron a valores normales dentro de aproximadamente 2 meses de la discontinuación de fingolimod. La recurrencia de elevaciones de las transaminasas hepáticas se produjo con la re exposición en algunos pacientes.

Luego de la comercialización de fingolimod, se han notificado casos de lesión hepática con hepatitis hepatocelular y/o colestática.

Se deben monitorear las enzimas hepáticas en pacientes que manifiestan síntomas indicadores de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia u orina turbia sin explicación. Se debe discontinuar el tratamiento con LEBRINA si se confirma lesión hepática significativa. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar elevación de las enzimas hepáticas al tomar LEBRINA fingolimod.

Como la exposición a fingolimod se duplica en pacientes con insuficiencia hepática severa, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Riesgo fetal

Según estudios en animales, fingolimod puede causar daño al feto. Como lleva aproximadamente 2 meses eliminar fingolimod del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con LEBRINA y por 2 meses después del cese del tratamiento.

Efectos en la presión arterial

En estudios clínicos de EM, los pacientes tratados con fingolimod tuvieron un aumento promedio con respecto a placebo de aproximadamente 3 mmHg de la presión arterial sistólica, y de aproximadamente 2 mmHg de la presión arterial diastólica, detectado por primera vez después de aproximadamente 1 mes del inicio del tratamiento, y que persistió con el tratamiento continuado. Se informó hipertensión como una reacción adversa en el 8 % de los pacientes tratados con fingolimod y en el 4 % de los pacientes que recibieron placebo. Se debe monitorear la presión arterial durante el tratamiento con LEBRINA.



ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Carcinoma de células basales

El carcinoma basocelular (BCC) se asocia con el uso de fingolimod. En los ensayos controlados con placebo, la incidencia de CBC fue de 2% en pacientes tratados con fingolimod y 1% en pacientes tratados con placebo. Se aconseja a los médicos y pacientes controlar las lesiones cutáneas sospechosas. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, se debe evaluar rápidamente.

Efectos en el sistema inmunológico luego de la discontinuación de fingolimod:

Fingolimod permanece en la sangre y tiene efectos farmacodinámicos, incluidos recuentos disminuidos de linfocitos, por hasta 2 meses luego de la última dosis. Los recuentos de linfocitos generalmente regresan al rango normal dentro de 1 – 2 meses del cese de la terapia. Debido a los efectos farmacodinámicos continuados de fingolimod, el comienzo del tratamiento con otros fármacos durante este período justifica las mismas consideraciones necesarias para la administración concomitante (por ej. riesgo de efectos inmunosupresores aditivos) (ver Interacciones).

Linfomas:

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

Síndrome hemofagocítico:

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

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como erupciones cutáneas, urticaria y angioedema luego de la comercialización de fingolimod. El uso de LEBRINA está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fingolimod o a cualquiera de sus excipientes.

REACCIONES ADVERSAS

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

En los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ y $>$ placebo) para fingolimod fueron: cefalea, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis, dolor de espalda y dolor en las extremidades. Los únicos eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento informado con una incidencia $> 1\%$ para el grupo tratado con fingolimod fueron la elevación de las transaminasas séricas y el carcinoma de células basales.

A continuación se listan (según orden de frecuencias) las reacciones adversas que ocurrieron en los estudios clínicos de EM, en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con fingolimod y con una diferencia en la incidencia $\geq 1\%$ en relación al placebo.

Infecciones

- Gripe
- Sinusitis
- Bronquitis
- Herpes zóster
- Tinea versicolor

Trastornos cardiacos

- Bradicardia

Trastornos del sistema nervioso

- Cefalea
- Migraña

Trastornos gastrointestinales

- Nauseas
- Diarrea
- Dolor abdominal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Astenia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- Dolor de espalda
- Dolor en las extremidades

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

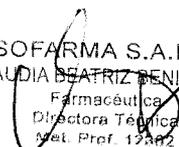
- Alopecia
- Queratosis actínica

Exploraciones complementarias

- ALT/AST/GGT elevadas
- Triglicéridos en sangre elevados

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Tos
- Disnea

Trastornos oculares

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Tel. Prof. 19302



ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

3487



- Visión borrosa

Trastornos vasculares

- Hipertensión

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Linfopenia

- Leucopenia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo pólipos y quistes)

- Papiloma cutáneo

- Carcinoma de células basales

En uno solo de los estudios también se reportaron: mareos, neumonía, eccema y prurito

Eventos vasculares

Se informaron eventos vasculares, incluidos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, y enfermedad arterial periférica oclusiva en estudios clínicos previos a la comercialización en pacientes que recibieron dosis de fingolimod (1,25 – 5 mg) superiores a las recomendadas para el uso en EM. Se informaron eventos similares con fingolimod 0,5 mg luego de su comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal.

Linfomas

En pacientes tratados con fingolimod se han producido casos de linfoma, tanto de células T como de linfocitos B y de linfomas del SNC. La tasa de reportes de linfoma no Hodgkin en pacientes que reciben fingolimod es mayor que la esperada en la población general ajustada por edad, sexo y región. La relación del linfoma con fingolimod sigue siendo incierta.

INTERACCIONES

Medicamentos que prolongan el QT

No se ha estudiado el uso de fingolimod en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han estado vinculados a casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento de LEBRINA tiene como resultado disminución de la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con medicamentos que prolongan el QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ej. citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en una institución


ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

médica (Posología, dosificación y modo de administración y Advertencias y precauciones).

Ketoconazol

Los niveles en sangre de fingolimod y fingolimod-fosfato se incrementan en 1,7 veces cuando se utiliza de forma concomitante con ketoconazol. Los pacientes que usan LEBRINA y ketoconazol sistémico de forma concomitante deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Vacunas

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación. La vacunación puede ser menos efectiva durante el tratamiento con LEBRINA y por hasta 2 meses después de la discontinuación (ver Farmacología clínica) Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con LEBRINA y durante los 2 meses posteriores debido al riesgo de infección.

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se cree que las terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras aumentan el riesgo de inmunosupresión. Se debe tener cuidado con los pacientes a los que se les cambian las terapias de acción prolongada con efectos inmunológicos tales como natalizumab o mitoxantrona (ver Advertencias y precauciones).

Medicamentos para reducir la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ej. beta-bloqueantes o diltiazem)

La experiencia con fingolimod en pacientes que reciben terapia concurrente con medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ej. beta-bloqueantes, digoxina, o bloqueantes del canal de calcio que reducen la frecuencia cardiaca tales como diltiazem o verapamilo) es limitada. Como el inicio del tratamiento con LEBRINA puede tener como resultado una disminución adicional de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos fármacos durante el inicio del tratamiento puede estar relacionado con bradicardia severa o bloqueo cardiaco. Se debe tener en cuenta la posibilidad de cambiar a medicamentos que no reduzcan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular antes de comenzar el tratamiento con LEBRINA. Los pacientes que no pueden realizar un cambio deben tener un monitoreo de ECG continuo durante la noche después de la primera dosis (ver Dosis y administración) y (Advertencias y precauciones).

Interacción con análisis de laboratorio

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
C.M.T. PROF. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Como fingolimod reduce los recuentos de linfocitos en sangre mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, no se pueden utilizar los recuentos de linfocitos en sangre periférica para evaluar el estado del subconjunto de linfocitos de un paciente tratado con LEBRINA. Se debe contar con un recuento sanguíneo completo reciente antes de iniciar el tratamiento.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios de carcinogénesis oral de fingolimod en ratones y ratas. En ratones, fingolimod se administró en dosis orales de 0; 0,025; 0,25 y 2,5 mg/kg/día por hasta 2 años. La incidencia de linfoma maligno se incrementó en machos y hembras en la dosis media y alta. La dosis más baja estudiada (0,025 mg/kg/día) es menor que la dosis recomendada en humanos (DRH) de 0,5 mg/día sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). En ratas, fingolimod se administró en dosis orales de 0; 0,05; 0,15; 0,5 y 2,5 mg/kg/día. No se observó aumento de los tumores. La dosis más alta estudiada (2,5 mg/kg/día) es aproximadamente 50 veces la DRH sobre la base de mg/m².

Fingolimod fue negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, timidina quinasa en linfoma de ratón, aberración cromosómica en células de mamíferos) e *in vivo* (micronúcleos en ratón y rata).

Al administrar fingolimod por vía oral (0, 1, 3 y 10 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y continuando hasta el Día 7 de la gestación en las hembras, no se observó efecto en la fertilidad hasta la dosis más alta estudiada (10 mg/kg), que es aproximadamente 200 veces la DRH sobre la base de mg/m².

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios orales realizados en ratas y conejos, fingolimod demostró toxicidad del desarrollo, incluidas teratogenicidad (ratas) y embrioletalidad, al ser administrado a animales preñados. En ratas, la dosis más alta sin efecto fue menor que la dosis recomendada en humanos (DRH) de 0,5 mg/día sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes en ratas incluyeron tronco arterial persistente y defecto del tabique ventricular. El receptor afectado por fingolimod (receptor de esfingosina 1-fosfato) está involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis. Como lleva

5737



aproximadamente 2 meses eliminar fingolimod del organismo, los riesgos potenciales para el feto pueden persistir después de finalizado el tratamiento. LEBRINA se debe usar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto

Se desconocen los efectos de fingolimod en el trabajo de parto y en el parto.

Lactancia

Fingolimod se excreta en la leche de ratas tratadas. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias en niños lactantes por fingolimod, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de fingolimod en pacientes pediátricos menores de 18 años con EM.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EM con fingolimod no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años en adelante para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. LEBRINA se debe usar con cautela en pacientes de 65 años en adelante, reflejando la mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia con fármaco.

Insuficiencia hepática

Como la exposición a fingolimod, pero no a fingolimod-fosfato, se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica). No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

El nivel en sangre de algunos metabolitos de fingolimod se incrementa (hasta 13 veces) en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha examinado por completo la toxicidad de estos metabolitos. El nivel en sangre de estos metabolitos no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

5 4 8 2



SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Fingolimod puede inducir bradicardia, así como también bloqueos de la conducción AV (incluso bloqueo AV completo). La disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza dentro de la hora de la primera dosis y alcanza su máximo dentro de las 6 horas en la mayoría de los pacientes. En caso de sobredosis con LEBRINA se debe observar a los pacientes durante la noche con monitoreo de ECG continuo en una institución médica, y obtener mediciones regulares de la presión arterial. Ni la diálisis ni el intercambio de plasma tienen como resultado la eliminación de fingolimod del organismo.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.773


ASOFARMA S.A./ y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302


ASOFARMA S.A./ y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

54817



LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A. - Elaborador).

Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L. - Elaborador alternativo).

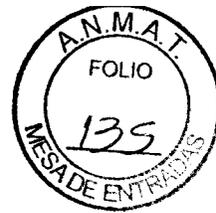
Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C. - Elaborador alternativo).

Fecha de última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APROBADA

5487



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEBRINA FINGOLIMOD Cápsulas duras 0,5 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

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

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE LEBRINA (FINGOLIMOD)?

LEBRINA puede causar efectos colaterales serios, incluidos:

1. Frecuencia cardiaca lenta (bradicardia o bradiarritmia) cuando comienza a tomar LEBRINA (Fingolimod).

LEBRINA puede hacer que su frecuencia cardiaca disminuya, especialmente después de que tome la primera dosis. Le realizarán un estudio para verificar la actividad eléctrica del corazón (ECG) antes de que tome la primera dosis de LEBRINA. Su médico lo observará durante por lo menos las primeras 6 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

Después de tomar la primera dosis de LEBRINA: Se deben controlar su pulso y su presión arterial cada hora, debe ser observado por su médico para ver si tiene efectos colaterales serios. Si su frecuencia cardiaca disminuye demasiado, puede tener síntomas tales como: Mareo, cansancio, sensación de que su corazón está latiendo lentamente o saltando latidos.

- Si tiene cualquiera de los síntomas de frecuencia cardiaca lenta, normalmente se producirán durante las primeras 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA. Los síntomas se pueden producir hasta 24 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

ASOFARMA S.A.I.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOBERADA

136



- Se le realizará otro ECG 6 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA. Si el ECG muestra cualquier problema cardiaco o si su frecuencia cardiaca es aún muy lenta o continúa disminuyendo, se lo continuará observando.
- Si tiene algún efecto colateral serio después de la primera dosis de LEBRINA, particularmente aquéllos que requieran tratamiento con otros medicamentos, permanecerá en la institución médica para ser observado durante la noche. También será observado por cualquier efecto colateral serio durante por lo menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de LEBRINA al día siguiente.
- Si tiene determinados tipos de problemas cardiacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar su corazón, será observado durante la noche después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

La frecuencia cardiaca lenta normalmente regresará al ritmo normal dentro del mes de comenzar a tomar LEBRINA. Llame a su médico o concurra a la sala de guardia más cercana de inmediato si tiene cualquier síntoma de frecuencia cardiaca lenta. Si se olvida 1 o más dosis de LEBRINA, puede necesitar que lo observe un profesional de la salud cuando tome la dosis siguiente. Llame a su médico si se olvida una dosis de LEBRINA. Consulte "¿Cómo debo tomar LEBRINA?".

2. Infecciones.

LEBRINA puede aumentar el riesgo de infecciones serias y disminuir la forma en que las vacunas trabajan en su organismo para prevenir determinadas enfermedades, particularmente la vacuna contra la varicela. LEBRINA reduce la cantidad de glóbulos blancos (linfocitos) en la sangre. Por lo general, esto regresa a niveles normales dentro de los 2 meses de dejar el tratamiento. Su médico puede realizar un análisis de sangre antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de infección:

Fiebre, cansancio, dolores corporales, escalofríos, náuseas, vómitos.

3. Problema de la visión llamado edema macular.

El edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas de la visión que un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Puede no notar ningún síntoma con el edema macular. El edema macular normalmente empieza en los primeros 3 a 4 meses después de comenzar a tomar LEBRINA. Su médico debe examinar su visión antes de que comience a tomar LEBRINA y 3 a 4 meses después de que comience a tomar LEBRINA, o en cualquier momento que note cambios en la visión durante el tratamiento con LEBRINA. El riesgo de edema macular puede ser mayor si tiene diabetes o si ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

578



Llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: imprecisión o sombras en el centro de su visión, un punto ciego en el centro de su visión, sensibilidad a la luz, visión de color (teñida) no habitual.

¿QUÉ ES LEBRINA (FINGOLIMOD)?

LEBRINA es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) en adultos. LEBRINA puede disminuir la cantidad de exacerbaciones de EM (recaídas). LEBRINA no cura la EM, pero puede ayudar a disminuir los problemas físicos que provoca la EM.

Se desconoce si LEBRINA es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

¿QUIÉN NO DEBE TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

No tome LEBRINA si:

- Ha tenido un ataque cardíaco, angina inestable, ACV o síntomas de ACV o determinados tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.
 - Tiene determinados tipos de latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia), incluso pacientes en los cuales se observa un hallazgo cardíaco llamado QT prolongado en el ECG antes de comenzar LEBRINA.
 - Está tomando determinados medicamentos que cambian el ritmo cardíaco.
- Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, informe a su médico.

¿QUÉ DEBO CONTARLE A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

Antes de tomar LEBRINA, informe a su médico todas sus patologías médicas, incluso si tuvo o tiene actualmente:

- Un latido cardíaco irregular o anormal (arritmia).
- Antecedentes de ACV o síntomas de ACV.
- Problemas cardíacos, que incluyen ataque cardíaco o angina.
- Antecedentes de desmayos repetidos (síncope).
- Fiebre o infección, o si no puede combatir infecciones debido a una enfermedad o por estar tomando medicamentos que disminuyen su sistema inmunológico. Informe a su médico si ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela. Su médico puede realizar un análisis de sangre para el virus de la varicela. Usted puede necesitar la vacuna contra la varicela y luego tener que esperar 1 mes para comenzar a tomar LEBRINA.
- Problemas oculares, especialmente una inflamación del ojo llamada

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmaceutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12/03

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

5487



uveítis.

-Diabetes.

-Problemas de respiración, incluso durante el sueño.

-Problemas hepáticos.

-Presión arterial alta.

-Está embarazada o planea quedar embarazada. LEBRINA puede dañar al feto. Hable con su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

-Avisé a su médico de inmediato si queda embarazada mientras está tomando LEBRINA o si queda embarazada dentro de los 2 meses de dejar de tomar LEBRINA

-Si es una mujer en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con LEBRINA y por al menos 2 meses después de dejar de tomar LEBRINA.

Registro de embarazos: existe un registro para mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con LEBRINA. Si queda embarazada mientras toma LEBRINA, hable con su médico acerca de registrarse en el Registro de Embarazos de LEBRINA. El objetivo de este registro es recopilar información acerca de su salud y la de su bebé.

-Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si LEBRINA pasa a la leche materna. Debe decidir, junto con su médico, si tomará LEBRINA o si amamantará. No debe hacer ambas cosas.

-Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Particularmente, informe a su médico si toma medicamentos que afecten su sistema inmunológico, o si los ha tomado en el pasado. Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de sus medicamentos para mostrarles a su médico y a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento. Usar LEBRINA y otros medicamentos al mismo tiempo puede afectar la forma en la que trabajan los medicamentos provocando efectos colaterales serios. Especialmente, informe a su médico si ha recibido vacunas. Avise a su médico si ha sido vacunado dentro del mes previo a empezar a tomar LEBRINA. No debe recibir determinadas vacunas mientras toma LEBRINA y por al menos 2 meses después de dejar de tomar LEBRINA. Si recibe determinadas vacunas, puede contraer la infección que la vacuna debería haber prevenido. Las vacunas pueden no funcionar tan bien cuando se dan durante el tratamiento de LEBRINA.

¿CÓMO DEBO TOMAR LEBRINA (FINGOLIMOD)?

- Un profesional de la salud lo observará por al menos 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?”

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

5487



- Tome LEBRINA exactamente como le dice su médico.
- Tome LEBRINA 1 vez por día.
- Si toma demasiado LEBRINA, llame a su médico o concurra a la sala de guardia más cercana de inmediato.
- Tome LEBRINA con o sin alimentos.
- No deje de tomar LEBRINA sin hablar primero con su médico.
- Llame a su médico de inmediato si se olvida una dosis de LEBRINA. Puede ser necesario que lo observe un profesional de la salud por al menos 6 horas cuando tome la dosis siguiente. Si es necesario que lo observe un profesional de la salud cuando tome la siguiente dosis de LEBRINA se le realizará:
 - Un ECG (electrocardiograma) antes de que tome la dosis
 - Mediciones de pulso y presión arterial cada hora después de que tome la dosis
 - Un ECG 6 horas después de que toma la dosis.
- Si tiene determinados tipos de problemas cardiacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar el corazón, un profesional de la salud lo observará durante la noche en una institución médica después de que tome la dosis de LEBRINA.
- Si tiene efectos colaterales serios después de tomar una dosis de LEBRINA particularmente aquéllos que requieren tratamiento con otro medicamento, se quedará en la institución médica para que lo observen durante la noche. Si estuvo en observación durante la noche, también será observado por cualquier efecto colateral serio por al menos 6 horas después de que tome la segunda dosis de LEBRINA. Consulte "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?*"

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES DE LEBRINA (FINGOLIMOD)?

LEBRINA puede causar efectos colaterales serios. Consulte "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEBRINA?*". Los efectos colaterales serios incluyen:

Hinchazón y estrechamiento de los vasos sanguíneos en el cerebro que conduce a ACV o hemorragia.

Este problema normalmente se mejora cuando deja de tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas de ACV o hemorragia cerebral: dolor de cabeza repentino, confusión, convulsiones, pérdida de la visión, debilidad.

Problemas respiratorios.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12345

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Algunas personas que toman LEBRINA sufren falta de aliento. Llame a su médico de inmediato si tiene problemas para respirar.

Problemas hepáticos.

LEBRINA puede causar problemas hepáticos. Su médico debe realizar análisis de sangre para controlar su hígado antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos: náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida del apetito, cansancio, su piel o el blanco de sus ojos se ponen amarillos, orina turbia.

Los efectos colaterales más frecuentes de LEBRINA incluyen:

Dolor de cabeza, gripe, diarrea, dolor de espalda, pruebas hepáticas anormales, tos.
Informe a su médico si tiene algún efecto colateral que le moleste o que no desaparezca.

Otros efectos colaterales.

Raros: cáncer del sistema linfático.

CONSERVACIÓN DE FINGOLIMOD

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

Caducidad: No utilice FINGOLIMOD después de la fecha de vencimiento.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO (011) 4962 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO (011) 4654-6648-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

5487



INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de **LEBRINA**:

El principio activo es FINGOLIMOD (como Fingolimod clorhidrato). Los demás componentes son: celulosa microcristalina, almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500), talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI 77492), dióxido de titanio (CI 77891) y gelatina.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.773

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A. - Elaborador).

Virgilio N° 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L. – Elaborador alternativo).

Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C. – Elaborador alternativo).

Fecha de la última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12902

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

5487



**LEBRINA
FINGOLIMOD 0,5 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APR 2018

5487



PROYECTO DE RÓTULO

LEBRINA FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 28 cápsulas duras.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene:

Fingolimod	0,5000 mg
(como fingolimod clorhidrato)	0,5600 mg)
Celulosa microcristalina	59,2900 mg
Almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500)	7,0000 mg
Talco	2,1000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3500 mg
Estearato de magnesio	0,7000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0359 mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	1,0357 mg
Gelatina	36,9285 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ASOFARMA S.A.
CLAUDIA BEÁTRIZ BERINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA