



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9911-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-008092-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008092-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,50 mg, aprobada por Certificado N° 56.260.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GILENYA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,50 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18421076-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-18421197-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.260, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

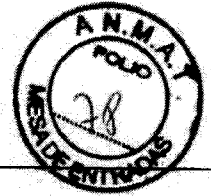
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008092-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.14 11:47:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.14 11:47:38 -0300

ORIGINAL



Novartis

**GILENYA®
FINGOLIMOD**

Cápsulas duras
Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Gilenya® contiene:

Fingolimod (como clorhidrato 0,56 mg).....0,5 mg

Excipientes: manitol 46,48 mg; estearato de magnesio 0,96 mg; óxido de hierro amarillo 0,164 mg; dióxido de titanio 1,022 mg; y gelatina 46,81 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunomodulador - Código ATC: L04A A27

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

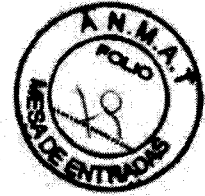
Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La enzima esfingosinacinasasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod (fingolimod-fosfato). Fingolimod-fosfato se une (en bajas concentraciones nanomolares) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados sobre los linfocitos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el Sistema Nervioso Central (CNS). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, fingolimod-fosfato bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no su depleción. Dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células pro-inflamatorias Th17, en el CNS, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

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

IF-2017-18421076-AR-N-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico, M.N. 11521
Página Apoderado

Página: 1/32

ORIGINAL



Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

Efectos sobre la cantidad de células inmunitarias de la sangre.

Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, el recuento de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. Dicha cifra continúa disminuyendo a lo largo de dos semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de casi 500 células/ μ l (aproximadamente el 30% del recuento inicial). En el 18% de los pacientes se han observado valores mínimos por debajo de 200 células/ μ l en al menos una ocasión. El recuento bajo de linfocitos persiste con la administración diaria crónica. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfoides, y fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son linfocitos de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la vigilancia inmunitaria periférica. Este subgrupo de linfocitos normalmente no se traslada a los órganos linfoides y por ese motivo no resulta afectado por fingolimod. El recuento de linfocitos periféricos aumenta unos días después de discontinuar el tratamiento con fingolimod y el recuento generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el recuento de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmo cardiacos

Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular desde el inicio del tratamiento (véase "REACCIONES ADVERSAS"). El descenso máximo en la frecuencia cardiaca se observa en las 6 horas siguientes después de administrar la primera dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardiaca regresa progresivamente a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico.

El tratamiento con fingolimod no afecta a las respuestas autónomas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardiaca y la respuesta al ejercicio.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento prematuro de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias, ni de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardiaco. La disminución de la frecuencia cardiaca inducida por fingolimod puede revertirse con atropina, isoproteremol o salmeterol.

Potencial de prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod en el estado estacionario sobre el intervalo QT, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con un límite superior del intervalo de confianza (CI) del 90% inferior o igual a 13,0 milisegundos ($\leq 13,0$ mseg.). No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del intervalo QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio. En los estudios sobre esclerosis múltiple, no se apreció ninguna prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o múltiples de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asoció con un aumento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida a través del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) y del flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, las dosis únicas ≥ 5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de las vías aéreas dependiente de la dosis. El tratamiento con múltiples dosis de fingolimod, de 0,5; 1,25 ó 5 mg no se asocia con una alteración de la oxigenación ni de la desaturación de oxígeno con el ejercicio ni con un aumento en la respuesta de las vías aéreas a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los β -agonistas inhalatorios.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asesoramiento Regulatorio
Codirector Técnico - M.N. 09522
ApoDERADO

ORIGINAL



Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fingolimod se absorbe de forma lenta ($t_{\text{máx}}$ de 12-16 horas) y considerable (85%; el cálculo se basa en la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%).

La ingestión de alimentos no altera la $C_{\text{máx}}$ de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (AUC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Gilenya® se puede administrar con independencia del horario de las comidas (véase "POSOLÓGIA / REGIMEN DE DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 o 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces más que la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los eritrocitos, siendo la fracción en células sanguíneas del 86%. La absorción de fingolimod-fosfato en las células sanguíneas es menor (<17%). Fingolimod y fingolimod-fosfato se hallan altamente unidos a las proteínas (>99,7%). La insuficiencia renal o hepática no altera la unión de fingolimod ni de fingolimod-fosfato a las proteínas.

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200 ± 260 litros. Un estudio conducido en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis única intravenosa de fingolimod marcado con un isótopo del yodo demostró que fingolimod ingresa en el cerebro. En un estudio realizado en 13 varones enfermos de esclerosis múltiple que recibieron Gilenya® 0,5 mg/día en el estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y de fingolimod-fosfato) en el semen era más de 10000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

Metabolismo

La biotransformación de fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva al metabolito farmacológicamente activo, el (S)-enantiómero del fingolimod-fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente por otras isoenzimas, y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras la administración de dosis orales únicas de [^{14}C]-fingolimod, los principales componentes en sangre relacionados con fingolimod, a juzgar por su contribución al AUC del total de componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración, son el propio fingolimod (23,3%), el fingolimod-fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos como el ácido carboxílico M3 (8,3%), el metabolito ceramida M29 (8,9%) y el metabolito ceramida M30 (7,3%).

Eliminación

La depuración sanguínea de fingolimod es de $6,3 \pm 2,3$ L/h y la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6 a 9 días, en promedio. En la fase terminal, las concentraciones sanguíneas del fingolimod-fosfato disminuyen en paralelo con las del fingolimod, y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral, alrededor del 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en la forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod-fosfato no se excretan inalterados en la orina, pero son los principales componentes de las heces, con cantidades que representan menos del 2,5% de la dosis en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de fingolimod y de fingolimod-fosfato aumentan de forma aparentemente proporcional a la dosis luego de la administración de dosis únicas de 0,5 mg, 1,25 mg y 2,5 mg de

[Handwritten signature]
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gerente Técnico - M.N. 11521
Página 32

fingolimod una vez al día.



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal severa incrementa la $C_{máx}$ y el AUC del fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la $C_{máx}$ y el AUC del fingolimod-fosfato en un 25% y un 14%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos analitos permanece inalterada. No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 ó 5 mg), cuando se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (Child-Pugh clase A, B y C), no reveló cambios en la $C_{máx}$ de fingolimod, pero sí un aumento del AUC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50% en la insuficiencia hepática moderada y severa. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), la $C_{máx}$ de fingolimod-fosfato se redujo en un 22%, y el AUC aumentó en un 38%. La farmacocinética de fingolimod-fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios 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). Fingolimod deberá usarse con precaución en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

El mecanismo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no sería necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada. Gilenya® deberá utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más, que reflejen una mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Origen étnico

Los efectos del origen étnico sobre la farmacocinética de fingolimod y de fingolimod-fosfato carecen de importancia clínica.

Sexo

El sexo biológico no ejerce ninguna influencia en la farmacocinética de fingolimod o de fingolimod-fosfato.

Estudios clínicos

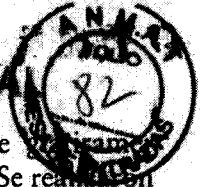
Se ha demostrado la eficacia de Gilenya® en dos estudios que evaluaron las dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®) administradas una vez al día en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos dos recaídas clínicas en los dos años anteriores a la aleatorización, o al menos una recaída clínica durante el año anterior a dicha aleatorización, y que presentaban puntuaciones de entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Un tercer estudio dirigido a la misma población de pacientes se completó después del registro de Gilenya®.

Estudio CFTY720D2301 (FREEDOMS)

El estudio CFTY720D2301 (FREEDOMS) fue un estudio de Fase III Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de dos años de duración, conducido en pacientes con esclerosis

Novartis
FARM. 2187-18424076-APN-DERM#ANMAT
Gte. de Asuntos Regulatorios
Godofredo Técnico - M.N. 11521
Agérrate

ORIGINAL



múltiple recidivante recurrente que no habían recibido interferón β ni acetato de α ni natalizumab al menos en los tres meses previos, ni natalizumab al menos en los 6 meses previos. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por MRI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas (ARR).

La edad mediana fue de 37 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 6,7 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=425), Gilenya® 1,25 mg (n=429), o placebo (n=418), durante 24 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 717 días (Gilenya® 0,5 mg), 715 días (Gilenya® 1,25 mg) y 718,5 días (placebo).

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


Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico; M.N. 11521
Agencia - 18421076-APN-DERM#ANMAT

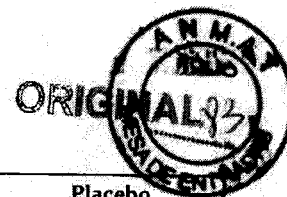


Tabla 1 Resultados de la MRI y clínicos del estudio FREEDOMS

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Placebo
Criterios Clínicos	N=425	N=429	N=418
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0,18	0,16	0,40
Principal	(p<0,001*)	(p<0,001*)	
Reducción relativa (porcentaje)	54	60	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	70,4	74,7	45,6
	(p<0,001*)	(p<0,001*)	
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96)	0,68 (0,50; 0,93)	
	(p=0,024*)	(p=0,017*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,63 (0,44; 0,90)	0,60 (0,41; 0,86)	
	(p=0,012*)	(p=0,006*)	
Criterios de valoración basados en la MRI			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n= 370	n= 337	n= 339
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	0,0 (2,5)	0,0 (2,5)	5,0 (9,8)
	(p<0,001*)	(p<0,001*)	
Número de lesiones realizadas con Gd	n=369 (mes 24)	n=343 (mes 24)	n=332 (mes 24)
Mediana (media) al			
Meses 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,3)
Meses 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,1)
Meses 24	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
	(P<0,001* en cada momento)	(p<0,001* en cada momento)	
Cambio porcentual del volumen total de lesiones en T2	n= 368	n= 343	n= 339
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-1,7 (10,6)	-3,1 (1,6)	8,6 (33,8)
	(p<0,001*)	(p<0,001*)	
Cambio del volumen de lesiones hipointensas en T1	n= 346	n= 317	n= 305
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	0,0 (8,8)	-0,2 (12,2)	1,6 (50,7)
	(p=0,012*)	(p<0,015*)	
Cambio porcentual del volumen cerebral	n= 357	n= 334	n= 331
Cambio porcentual mediano (media) en 24 meses	-0,7 (-0,8)	-0,7 (-0,9)	-1,0 (-1,3)
	(p<0,001*)	(p<0,001*)	

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

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

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


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

IF-2017-18421076-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

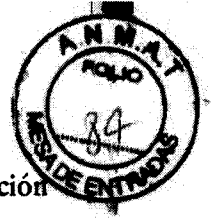


Figura 1

Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población ITT)

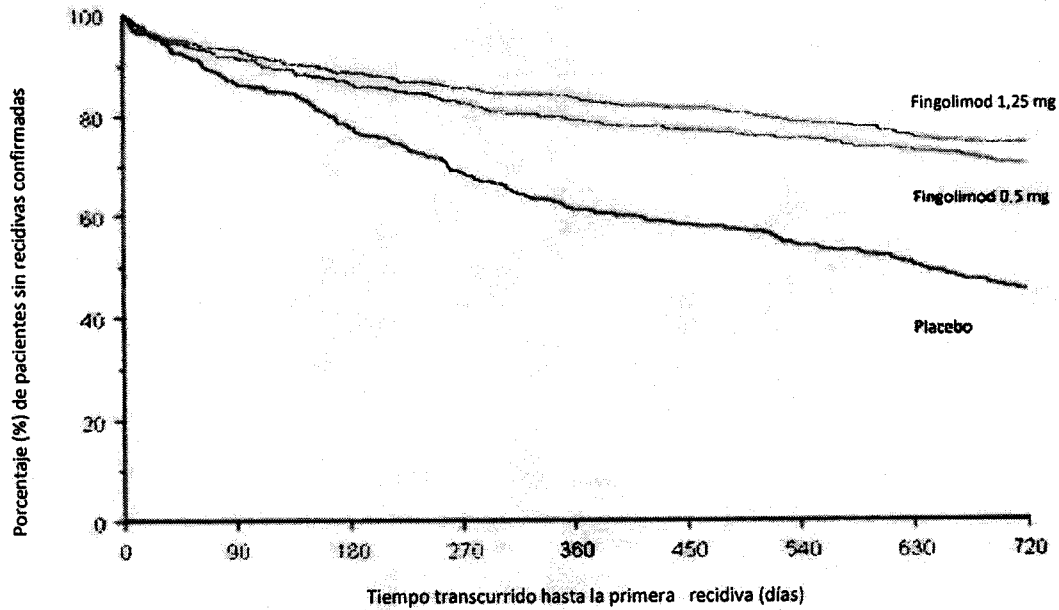
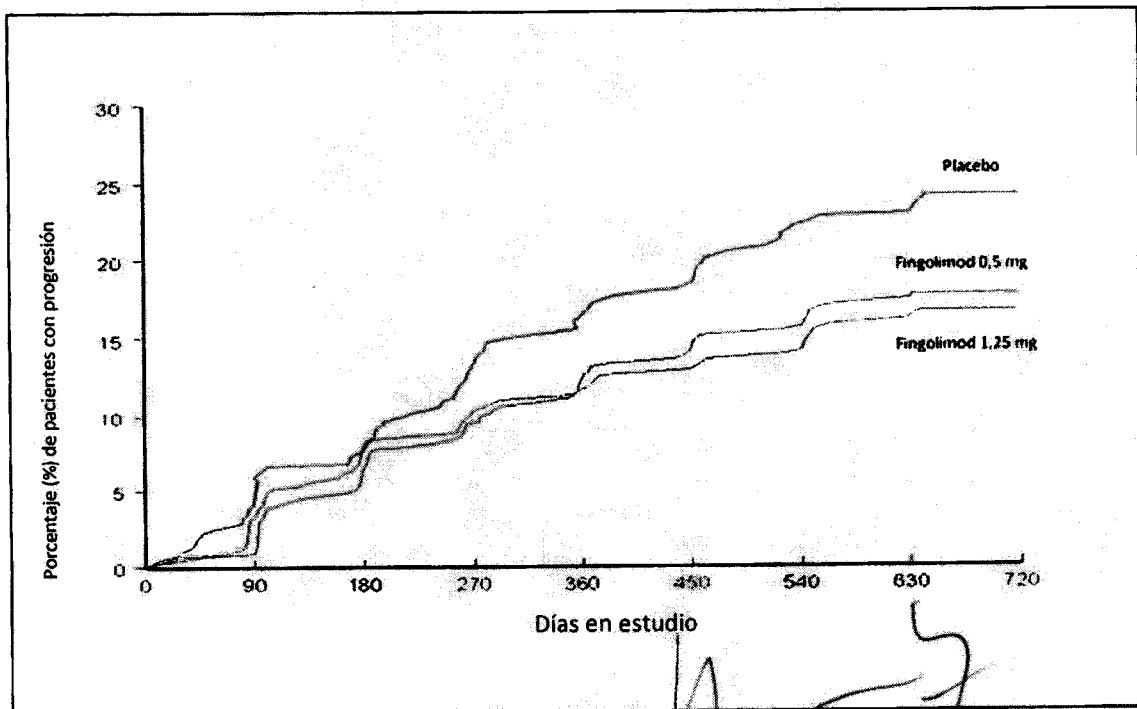


Figura 2

Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio FREEDOMS (población ITT)



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
página 7 de 32

Los pacientes que completaron el estudio FREEDOMS tenían la opción de ingresar a un estudio de extensión dosis-ciego CFTY720D2301E1. Novecientos veinte pacientes del estudio entraron en la extensión y fueron tratados con fingolimod (n=331 continuaron en 0,5 mg, 289 continuaron en 1,25 mg, 155 cambiaron de placebo a 0,5 mg, y 145 cambiaron de placebo a 1,25mg). Ochocientos once de estos pacientes (88,2%) tenían al menos 18 meses de seguimiento en la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición a fingolimod 0,5 mg (estudio principal + extensión) fue de 1782 días.

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

Estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

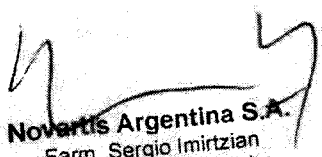
El estudio CFTY720D2309 (FREEDOMS II) tuvo un diseño similar al del estudio D2301 (FREEDOMS): fue un estudio de fase III controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente que no habían recibido interferón β ni acetato de glatiramer al menos en los tres meses previos, ni tampoco natalizumab al menos en los 6 meses previos. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por MRI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de valoración principal fue la tasa anualizada de recidivas (ARR).

La edad mediana fue de 40,5 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 8,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,5. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=358), Gilenya® 1,25 mg (n=370), o placebo (n=355), durante 24 meses.

La duración mediana de tratamiento fue de 719 días (Gilenya® 0,5 mg) y 719 días (placebo). Los pacientes asignados al azar al grupo de dosis 1,25mg de fingolimod fueron cambiados de manera ciega para recibir fingolimod 0,5 mg cuando se dispusiera de los resultados del estudio 2301, y confirmaron un mejor perfil de riesgo/beneficio de la dosis más baja. La dosis se cambió en 113 pacientes (30,5%) en este grupo de dosis, el tiempo medio en este grupo de 1,25 mg de fingolimod fue 496,1 días y 209,8 días en el grupo de fingolimod 0,5 mg.

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya® que en los que recibieron placebo. El primer criterio de valoración secundario clave fue el cambio en el volumen cerebral con respecto al inicio. La pérdida de volumen cerebral fue significativamente menor con el tratamiento con Gilenya® en comparación con placebo. El otro criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a 3 meses, medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto al estado inicial en la EDSS (incremento de 0,5 puntos para los pacientes con EDSS inicial de 5,5) sostenido por 3 meses. El riesgo de progresión de la discapacidad para Gilenya® y para el grupo tratado con placebo no fue estadísticamente diferente.

Ningún criterio de valoración reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 2 y en la Figura 3.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 IF 2017-28420-09/19-2019, DERM#ANMAT
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

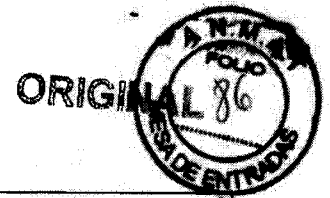


Tabla 2 Resultados de la MRI y clínicos del estudio FREEDOMS II

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

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

* Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05. Determinación de los valores p: Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidivas, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 ó 6 meses, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expansivas por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento y país, lesiones realizadas con Gd por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual de la lesión y del volumen cerebral por el ANCOVA ordinal ajustado por tratamiento, país y valor inicial respectivo.

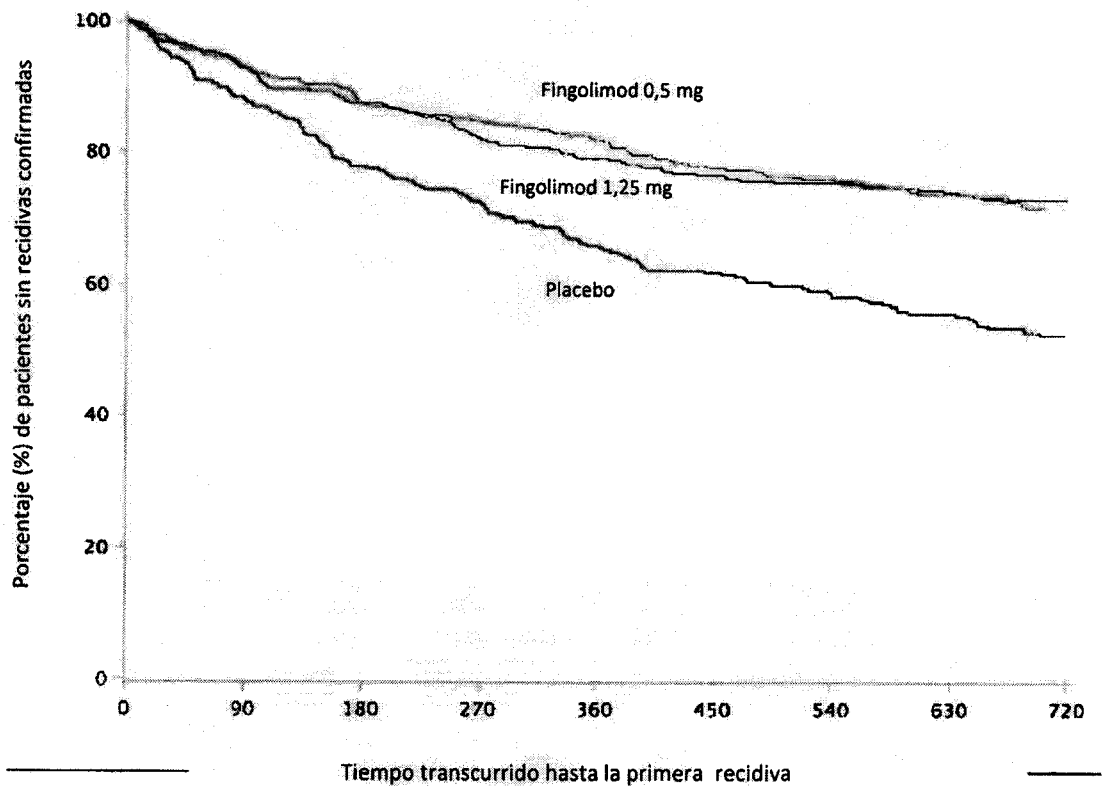
† Análisis adicionales revelaron que los resultados en la población general no fueron significativos debido a progresiones de falsos positivos en el subgrupo de pacientes con EDSS basal=0 (n=62; 8,7% de la población del estudio).

ORIGINAL



En los pacientes con EDSS>0 (n=651; 91,3% de la población del estudio), fingolimod 0,5 mg mostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en comparación con el placebo (HR=0,70; CI [0,55; 0,90]), en consonancia con el estudio FREEDOMS.

Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población ITT)



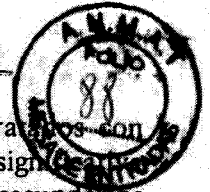
Estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS)

El estudio CFTY720D2302 (TRANSFORMS) fue un estudio de fase III, controlado con tratamiento activo (interferón β -1a, 30 μ g intramuscular 1 vez a la semana), aleatorizado, doble ciego, de doble simulación y de un año de duración, conducido en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la terapia previa con interferón- β o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas.

Se realizaron evaluaciones por MRI el día de la selección y al mes 12. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas.

La edad mediana fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya® 0,5 mg (n=431), Gilenya® 1,25 mg (n=426) o interferón β -1a a dosis de 30 μ g por vía intramuscular una vez por semana (n=435) durante 12 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 365 días (Gilenya® 0,5 mg), 354 días (Gilenya® 1,25 mg) y 361 días (interferón β -1a).

IE-2017-18421056-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina SA
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Página 10 de 32



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

Tabla 3 Resultados de la MRI y clínicos del estudio TRANSFORMS

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Interferón β-1a 30 µg
Criterios Clínicos	N=429	N=420	N=431
Tasa anual de recidivas (criterio principal)	0,16 ($p < 0,001^*$)	0,20 ($p < 0,001^*$)	0,33
Reducción relativa (porcentual)	52	38	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 12 meses	82,5 ($p < 0,001^*$)	80,5 ($p < 0,001^*$)	70,1
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,71 (0,42; 1,21) ($p = 0,209$)	0,85 (0,51; 1,42) ($p = 0,543$)	
Criterios de valoración basados en la MRI			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	n= 380	n= 356	n= 365
Cambio porcentual mediano (media) en 12 meses	0,0 (1,7) ($p < 0,004^*$)	1,0 (1,5) ($p < 0,001^*$)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd	n= 374	n= 352	n= 354
Cambio porcentual mediano (media) en 12 meses	0,0 (0,2) ($p < 0,001^*$)	0,0 (0,1) ($p < 0,001^*$)	0,0 (0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral			
Cambio porcentual mediano (media) en 12 meses	-0,2 (-0,3) ($p < 0,001^*$)	-0,2 (-0,3) ($p < 0,001^*$)	-0,4 (-0,5)

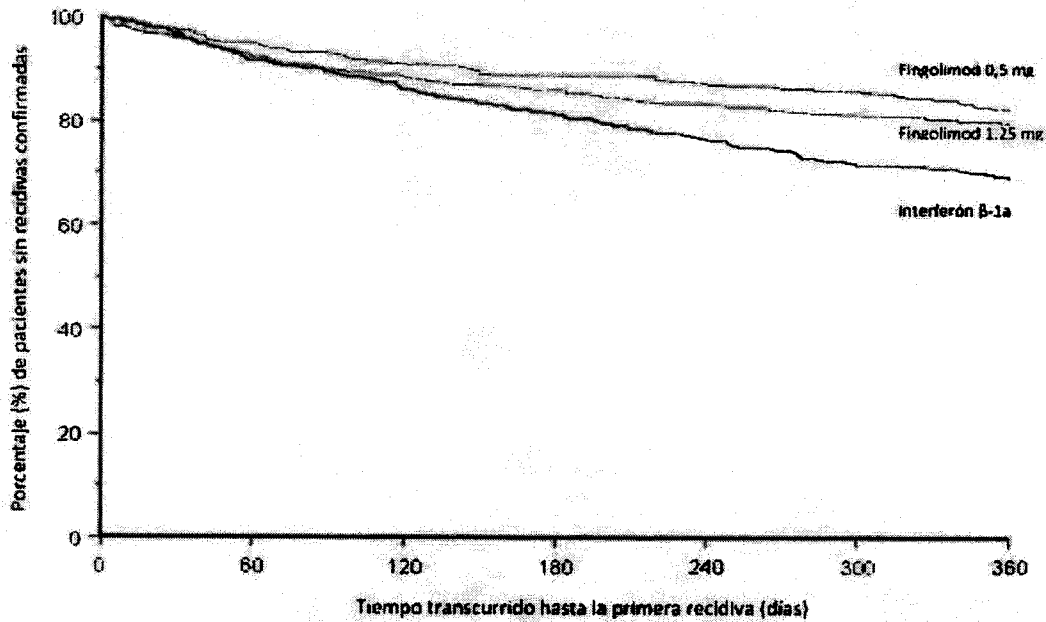
Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios de valoración basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

* Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05. Determinación de los valores p : Tasa Anualizada de Recidivas (ARR) general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes con regresión logística sin recidiva, con ajuste por tratamiento, país, cantidad de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; riesgo de progresión de la discapacidad, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones T2 nuevas o expansivas por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; lesiones realizadas con Gd por el análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual del volumen cerebral por la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

ORIGINAL



Figura 4 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 12. Estudio TRANSFORMS (población ITT)



Los pacientes que completaron el estudio TRANSFORMS (D2302) tenían la posibilidad de participar en el estudio de extensión doble ciego (D2302E1). Así pues, 1030 pacientes del estudio principal pasaron a la fase de extensión y recibieron fingolimod (n=357 continuaron en el grupo de 0,5 mg; 330 siguieron en el grupo de 1,25 mg; 167 del grupo del interferón β -1a pasaron a recibir 0,5 mg de fingolimod y 176 del grupo del interferón β -1a pasaron a recibir 1,25 mg de fingolimod). En 882 de estos pacientes (85,9%), el seguimiento fue de por lo menos 12 meses durante la fase de extensión. La duración máxima acumulada de exposición a fingolimod 0,5 mg (estudio principal + extensión) fue de 1.594 días. Al mes 12 de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron placebo en el estudio principal tenían reducciones de 30 % en la ARR, después de cambiar a fingolimod 0,5 mg (proporción de ARR: La ARR para los pacientes que fueron tratados con fingolimod 0,5 mg en el estudio principal fue baja durante el estudio principal y de extensión combinados (ARR de 0,18 hasta 24 meses).

Los resultados combinados de los estudios D2301 (FREEDOMS) y D2302 (TRANSFORMS) revelan una reducción sistemática en la tasa anualizada de recidivas con Gilenya® (en comparación con el tratamiento de referencia) en subgrupos definidos por sexo biológico, edad, terapia previa de la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o grado de discapacidad al inicio.

Datos de seguridad preclínica

El perfil toxicológico preclínico de fingolimod se estudió en ratones, ratas, perros y monos. Los órganos más afectados fueron el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la zona de unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, aumento de la presión arterial, alteraciones perivasculares y degeneración miocárdica) en varias especies; los vasos sanguíneos (vasculopatía) únicamente en las ratas; y la hipófisis, el estómago anterior, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tracto

Novartis Argentina S.A. PAIN-DERM/ANMAT
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Técnico - M.N. 11521
 Cod. Reg. 12 de 32

ORIGINAL



gastrointestinal y el sistema nervioso únicamente con dosis elevadas (asociadas con frecuencia a signos de toxicidad general) en diversas especies.

No se observaron signos de carcinogénesis en un bioensayo de dos años de duración efectuado en ratas con dosis orales de fingolimod de hasta 2,5 mg/kg (la dosis tolerada máxima), lo cual representa un margen de alrededor de 50 veces tomando como base la exposición sistémica humana (AUC) que se alcanza con la dosis de 0,5 mg. No obstante, en un estudio de dos años de duración en ratones, se apreció una mayor incidencia de linfomas malignos con dosis de 0,25 mg/kg o más, lo cual representa un margen de alrededor de 6 veces con respecto al AUC humano de la dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod no fue mutagénico en una prueba de Ames, ni en una línea celular de linfoma de ratón LS178Y *in vitro*. No se observaron efectos clastogénicos *in vitro* en células de pulmón en el hamster chino V79. Fingolimod indujo aberraciones cromosómicas cuantitativas (poliploidía) en concentraciones de 3,7 µg/mL o mayores en las células V79, pero no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas *in vivo* en ratones y ratas.

Fingolimod no afectó el número de espermatozoides o su motilidad, ni tampoco la fecundidad de las ratas macho y hembra con la dosis más alta estudiada (10 mg/kg), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el AUC humano con la dosis diaria de 0,5 mg.

En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, los órganos afectados por efectos tóxicos no diferían de los de las ratas adultas. Las estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa (KLH) indicaron una respuesta moderadamente reducida durante el período de tratamiento, pero reacciones inmunitarias perfectamente normales al final del período de recuperación de 8 semanas. Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población objetivo general

La dosis recomendada de Gilenya® es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Las dosis de fingolimod superiores a 0,5 mg están asociadas a una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio adicional. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

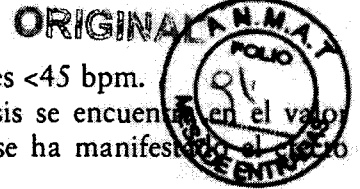
Monitoreo de la primera dosis

El inicio del tratamiento con Gilenya® resulta en una disminución en la frecuencia cardiaca (véase Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). Después de la primera dosis de Gilenya®, la disminución de la frecuencia cardiaca comienza dentro de una hora, y el día 1 el nadir generalmente ocurre en aproximadamente 6 horas, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de administrarse la primera dosis en algunos pacientes. La primera dosis de Gilenya® deberá administrarse en un entorno en el que se encuentren disponibles los recursos para atender adecuadamente la bradicardia sintomática. Al inicio del tratamiento con Gilenya® se deberá observar a todos los pacientes durante un período de 6 horas después de administrar la primera dosis con la medición del pulso y de la presión arterial cada hora para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES", "Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares").

Se deberá realizar una observación adicional hasta que el hallazgo se haya resuelto en las siguientes situaciones:

IF-2017-18421076-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina SA
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codificador Técnico: M.N. 11521
Página 13 de 32

Página: 13/32



- La frecuencia cardiaca 6 horas después de administrar la dosis es <45 bpm.
- La frecuencia cardiaca 6 horas después de administrar la dosis se encuentra en el valor mínimo posterior a la administración (lo que sugiere que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón)
- El ECG de 6 horas después de administrar la dosis muestra una nueva aparición de un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o superior.

Los estudios clínicos indican que el efecto de Gilenya® sobre la frecuencia cardiaca es máximo luego de la primera dosis pero puede persistir un efecto moderado de 2 a 4 semanas luego de iniciar el tratamiento. Posteriormente la frecuencia cardiaca retorna a los valores iniciales. Los médicos deberán permanecer en alerta ante la notificación de síntomas cardiacos.

Por recomendaciones relacionadas con el cambio de los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Gilenya® (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras").

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se deberá realizar un examen visual (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" - "Infecciones" y "Edema macular")

Los pacientes con algunas condiciones preexistentes (por ejemplo, enfermedad isquémica del corazón, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de paro cardiaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinusal) pueden tener mala tolerancia a la bradicardia inducida por Gilenya® o experimentar alteraciones serias del ritmo después de recibir la primera dosis de Gilenya®. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya®, estos pacientes deberán someterse a una evaluación cardiaca por un médico debidamente capacitado para realizar dicha evaluación y, si se tratan con Gilenya®, deberán monitorearse con ECG continuo durante la noche en un centro médico después de recibir la primera dosis. Gilenya® está contraindicado en los pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III/IV (véase Contraindicaciones).

Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® resulta en una disminución en 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 dosificación o durante el período de observación de 6 horas, o con un riesgo adicional de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de QT largo congénito), o que reciben terapia concurrente con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deberán ser monitoreados con ECG continuo durante la noche en un centro médico (véase Interacciones medicamentosas).

La experiencia con Gilenya® es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem o verapamilo o digoxina). Como el inicio del tratamiento con Gilenya®



también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de medicamentos al inicio de la terapia con Gilenya® puede asociarse con una bradicardia severa o bloqueo cardiaco. La posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular deberá ser evaluada por el médico que prescribe estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®. Los pacientes que no pueden cambiar de medicamento deberán monitorearse con ECG continuos durante la noche después de recibir la primera dosis (véase Interacciones medicamentosas).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en pacientes con insuficiencia renal (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Pacientes pediátricos

Gilenya® no está indicado para el uso en pacientes pediátricos (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Pacientes geriátricos

Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes mayores a 65 años (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® según el origen étnico (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® según el sexo del individuo (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Pacientes diabéticos

Gilenya® deberá utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Reinicio después de la discontinuación del tratamiento

Si se discontinúa el tratamiento con Gilenya® por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular al momento de reiniciar el tratamiento con Gilenya®, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que las utilizadas para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por un día o más, y durante la tercera y cuarta semana, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia renal.

ORIGINAL



descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III /

- 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.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Riesgo de infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya® es la 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 (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS").

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses).

Los efectos de Gilenya® sobre el sistema inmunitario (véase "CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS") pueden incrementar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza seria, incluyendo infecciones oportunistas (véase "REACCIONES ADVERSAS").

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, 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). Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con Gilenya® si un paciente desarrolla una infección seria, y reevalúe los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Gilenya® deberá ser demorado en pacientes con infecciones activas severas o crónicas hasta su resolución. Se deberán utilizar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas 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 con Gilenya®, 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 Gilenya® para que informen los síntomas de infecciones a un médico. En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple controlados con placebo, la tasa global de infecciones (72%) con Gilenya® fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zoster, la gripe, la sinusitis y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya®. Las infecciones serias ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg frente a 1,6% en el grupo tratado con placebo.

Infecciones virales por herpes

En un estudio clínico controlado con placebo, la tasa de infección herpética fue del 9% en pacientes que recibieron Gilenya® 0,5 mg y del 7% en el grupo tratado con placebo. Dos pacientes fallecieron por infecciones herpéticas durante el estudio clínico. Un fallecimiento fue causado por el virus del herpes zoster primario diseminado y el otro caso por encefalopatía del virus del herpes simple. En ambos casos los pacientes tomaban dosis de 1,25 mg de fingolimod (dosis mayor a la recomendada de 0,50 mg) y altas dosis de corticosteroides para tratar una supuesta recaída de esclerosis múltiple.

En el contexto posterior a la comercialización, se han informado eventos serios potencialmente fatales de infecciones diseminadas por varicela-zoster y herpes simplex, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica, en pacientes tratados con Gilenya® de 0,5 mg. Uno de estos eventos fue fatal. Incluyen infecciones herpéticas diseminadas en el diagnóstico diferencial de

ORIGINAL



pacientes que están recibiendo Gilenya® y presentan una recidiva atípica de MS multiorgánica.

Infecciones por criptococos

Se han informado infecciones criptocócicas, que incluyen casos de meningitis criptocócica en el contexto posterior a 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 criptocócica puede ser fatal. Por esta razón, los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron Gilenya® no recibieron ningún tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides, o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la MS. Se esperaría que el uso concomitante de Gilenya® con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión (véase Interacciones medicamentosas).

Al sustituir con Gilenya® a 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 involuntarios.

Se debe instruir a los pacientes que reciben Gilenya® para que informen los síntomas de infecciones a sus médicos. Si el paciente contrae una infección severa, se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Gilenya® y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

Prueba de anticuerpos contra el virus varicela zoster/vacunación

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con Gilenya®. 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 del virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® (véase "REACCIONES ADVERSAS"). El inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga un efecto protector pleno.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Posteriormente a la comercialización se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) (véase "REACCIONES ADVERSAS"). La PML es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC que normalmente sólo se produce en los pacientes inmunocomprometidos, que generalmente puede ser fatal o causar una discapacidad severa. Han habido casos de PML tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de PML parece ser mayor para los pacientes en Japón; las razones son actualmente desconocidas. Se han producido otros casos de PML en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la PML. Un paciente desarrolló PML luego de tomar Gilenya® durante aproximadamente 2,5 años. Un paciente desarrolló PML luego de tomar Gilenya® durante aproximadamente 4 años. El diagnóstico de PML se basó en lo hallado en estudios de resonancia magnética y en la detección del ADN del virus JC en el fluido cerebroespinal, en ausencia de signos clínicos o síntomas específicos de PML.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gie. de Asuntos Regulatorios
Cod. de Comercio M.N. 11521
Apo. 32

Página: 17/32



Los pacientes no tenían otras afecciones sistémicas identificadas resultantes en una función comprometida del sistema inmunitario y no habían sido previamente tratados con natalizumab que tiene una asociación conocida con la PML. Los pacientes tampoco tomaron medicamentos inmunomoduladores ni inmunosupresores en forma concomitante.

Los médicos deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de PML. Los signos de PML pueden ser evidentes en la MRI antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la PML son diversos, progresan de 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 de PML, el tratamiento con Gilenya® deberá discontinuarse hasta que la sospecha de PML se haya excluido.

Edema macular

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deberá realizar un examen de fondo de ojos incluyendo la mácula en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Un aumento en el riesgo de edema macular dependiente de la dosis ocurrió en el programa de desarrollo clínico de Gilenya®.

En los estudios doble ciego, controlados con placebo de 2 años de duración realizados en pacientes con esclerosis múltiple, el edema macular con o sin síntomas visuales (véase "REACCIONES ADVERSAS") ha sido informado en el 1,5% (11/799) de los pacientes tratados con fingolimod 1,25 mg, en el 0,5% (4/783) de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg y en el 0,4% (3/773) de los pacientes tratados con placebo, que ocurre predominantemente en los 3-4 primeros meses de la terapia. 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 Gilenya® los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula. Estos estudios clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular (véase a continuación Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus)

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. El edema macular se ha informado también en pacientes que toman Gilenya® 0,5 mg en el contexto posterior a la comercialización, normalmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gilenya® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de discontinuar o no la terapia con Gilenya® es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular (véase "REACCIONES ADVERSAS"). La incidencia de edema macular es también mayor en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. En la experiencia de estudios clínicos combinados con todas las dosis de fingolimod, la tasa de edema macular fue aproximadamente del 20% en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis frente al 0,6% en aquéllos sin antecedentes de uveítis. No se ha estudiado a Gilenya® en pacientes afectados con esclerosis múltiple y diabetes mellitus en forma concomitante. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen visual antes de administrar la terapia con Gilenya®.

el tratamiento, así como también realizar exámenes periódicos durante la misma.



Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares

Teniendo en cuenta el riesgo de bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Gilenya® (véase "POSOLOGIA/REGIMEN DE DOSIFICACIÓN").

Reducción de la frecuencia cardiaca

El inicio del tratamiento con Gilenya® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca. La disminución de la frecuencia cardiaca 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 (día 1), luego regresa al valor inicial dentro de las 8 a 10 horas posteriores a la dosis. La variación fisiológica diurna genera un segundo período de disminución de la frecuencia cardiaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes la disminución de la frecuencia cardiaca en el segundo período es más pronunciada que la observada en las primeras 6 horas. En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gilenya® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardiaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardiaca inferior a 40 latidos por minuto (véase "REACCIONES ADVERSAS"). En los estudios clínicos controlados, se informaron reacciones adversas de bradicardia sintomática tras la primera dosis en el 0,6% de los pacientes que recibieron Gilenya® 0,5 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes que experimentaron bradicardia eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga, y/o palpitaciones, y/o dolor de pecho, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Después de la segunda dosis puede ocurrir una disminución de la frecuencia cardiaca en comparación con la frecuencia observada antes de la segunda dosis, pero este cambio tiene una magnitud menor a la observada luego de la primera dosis. Con dosis continuas, la frecuencia cardiaca regresa a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico.

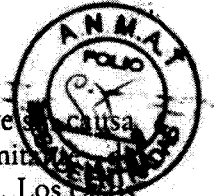
Bloqueos auriculoventriculares

El inicio del tratamiento con Gilenya® ha sido asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular. En los estudios clínicos controlados, el bloqueo AV de primer grado después de administrar la primera dosis se produjo en el 4,7% de los pacientes que recibieron Gilenya® y en el 1,6% de los pacientes del grupo tratado con placebo. En un estudio de 697 pacientes con datos de monitoreo con Holter de 24 horas disponibles después de administrar la primera dosis (N=351 recibieron Gilenya® y N=346 recibieron placebo), bloqueos AV de segundo grado (Mobitz Tipo I [Wenckebach] o bloqueos AV 2:1) ocurrieron en el 4% (N=14) de los pacientes que recibieron Gilenya® y en el 2% (N=7) de los pacientes tratados con placebo. De los 14 pacientes que recibieron Gilenya®, 7 pacientes tuvieron bloqueo AV 2:1 (5 pacientes dentro de las primeras 6 horas después de administrar la dosis y 2 pacientes después de las 6 horas posteriores a la dosis). Todos los bloqueos AV de segundo grado producidos en el grupo tratado con placebo fueron Mobitz Tipo I y ocurrieron después de las primeras 12 horas posteriores a la dosis. Las alteraciones de la conducción normalmente son transitorias, asintomáticas y se resuelven dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, pero ocasionalmente se requiere tratamiento con atropina o isoproterenol.

Experiencia posterior a la comercialización

En el contexto posterior a la comercialización, se han observado bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con escape de la unión auriculoventricular durante el período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya®. Desde la comercialización de Gilenya®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito

ORIGINAL



eventos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muertes aparente. Estos eventos fueron confundidos por la administración concomitante de medicamentos y/o enfermedades preexistentes, y su relación con Gilenya® es incierta. Los casos de síncope también fueron informados después de administrar la primera dosis de Gilenya®.

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya®, se recomienda realizar la observación de todos los pacientes, con la medición del pulso y de la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de administrar la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase también Posología / Regimen de Dosificación – Modo de Administración, Contraindicaciones e Interacciones).

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe implementar un tratamiento adecuado, según corresponda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se deberá realizar un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Gilenya®, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

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

- si la frecuencia cardiaca, 6 horas después de administrar la dosis, es <45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración de la dosis (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- si 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 ≥ 500 msec, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Reinicio del tratamiento después de la discontinuación

Si se discontinúa el tratamiento con Gilenya® por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, se podrían volver a observar los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular al reiniciar el tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) como las que se tomaron para la dosis inicial. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de un día o más. Durante las semanas 3 y 4, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de más de 7 días.

Discontinuación definitiva del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya®, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución del recuento de linfocitos, hasta dos meses después de administrarse la última dosis. El recuento de linfocitos suele normalizarse en el transcurso de 1 o 2 meses tras la discontinuación del tratamiento (véase “CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS”). El inicio de otros tratamientos durante este período dará por resultado una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunosupresores inmediatamente después de discontinuar el tratamiento con Gilenya® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES

Vacunas

Gilenya® reduce la respuesta inmune a la vacuna. Las vacunas pueden resultar menos eficaces

IE 2017-18121076-9-1N-DERM#ANMAT
Novartis Arg
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Córdoba, Uruguay - M.N. 11521
Página: 20/32

ORIGINAL



durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después de la suspensión del mismo (“Discontinuación definitiva del tratamiento”). Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas durante y por dos meses después del tratamiento con Gilenya® debido al riesgo de infección

Función hepática

Se ha informado el aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o más de ALAT en el 8,0% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de reiniciar el tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, lo que respalda una relación con el medicamento.

Los niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con Gilenya®. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gilenya® si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa (véase “Función hepática” en “REACCIONES ADVERSAS”). La exposición de Gilenya® es doble en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, se deberá monitorear a los pacientes ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor. A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados por el tratamiento con Gilenya®, se deberá actuar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Función renal

El nivel sanguíneo de algunos metabolitos de Gilenya® en sangre aumentó (hasta 13 veces) en pacientes con insuficiencia renal severa (véase “FARMACOCINÉTICA”). No se exploró en su totalidad la toxicidad de estos metabolitos. No se evaluó el nivel sanguíneo de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han informado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con dosis de 0,5 mg, en estudios clínicos y en el contexto posterior a la comercialización (véase “REACCIONES ADVERSAS”). Los síntomas informados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES 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. Gilenya® debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya®, deberá considerarse la vida media y el modo de acción de la otra terapia con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) para garantizar que cualquier efecto inmune de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) haya sido resuelto.

Interferón beta, acetato de glatiramer o dimetil fumarato

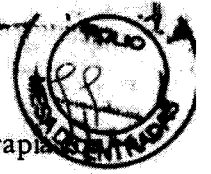
En general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya® inmediatamente después de la discontinuación del interferón beta, del acetato de glatiramer o del dimetil fumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se les sustituye a los pacientes estas terapias por Gilenya® por los potenciales efectos inmunes

RE-2017-18471076-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Código de Registro - M.N. 11521
ApoDERADO

ORIGINAL



aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para iniciar la terapia con Gilenya®, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Gilenya®.

La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses después de la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar varios meses y hasta dos años. Un procedimiento de eliminación acelerada se describe en la información del producto teriflunomida.

Alemtuzumab

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en la información de este producto, el inicio de tratamiento con Gilenya® luego del tratamiento con alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con Gilenya® claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas

El carcinoma de células basales (BCC) y otras neoplasias cutáneas han sido informados en pacientes que reciben Gilenya® (véase "REACCIONES ADVERSAS"). Se justifica la vigilancia del BCC y de otras neoplasias cutáneas.

Interacciones

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Gilenya® no ha sido estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han sido asociados con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® ocasiona una disminución en la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados con ECG continuos durante la noche en un centro médico (véase Posología/Regimen de Dosificación - Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se espera que las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluyendo los corticosteroides) incrementen el riesgo de inmunosupresión por lo que deberán co-administrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. La administración concomitante de un tratamiento breve con corticosteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, por Gilenya® (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES: Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras").

Medicamentos que retardan la frecuencia cardíaca o la conducción

Novartis Argentina S.A. - DERMATOLOGÍA
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Página 22/32

ORIGINAL



ejemplo betabloqueantes o diltiazem)

La experiencia con Gilenya® es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem o verapamilo o digoxina o ivabradina). Debido a que el inicio del tratamiento con Gilenya® está también asociado con una disminución de la frecuencia cardiaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con Gilenya® puede asociarse con bradicardia severa o bloqueo del corazón. Si se considera el tratamiento con Gilenya®, se deberá obtener asesoramiento de un cardiólogo respecto a la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardiaca o un monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento, que incluya el monitoreo continuo durante las 24 horas después de administrarse la primera dosis (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

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

Los 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:

Se examinó 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 y ni de la ABCB1 con respecto al control de vehículo. De modo que no cabe esperar ninguna inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP o de la ABCB1 (P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos *in vitro* no proporcionaron indicios de inducción 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 taurocolato de sodio de co-transporte (NTCP). Tampoco se espera que inhiban la expulsión 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), o la P-glicoproteína (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. La exposición a fingolimod y a fingolimod-fosfato concordaba con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, sin embargo no se espera que fingolimod altere la exposición a los mismos.

Ciclosporina

IF-2017-18421076-APN-DESA-#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
página 23 de 32
Código 32
Apoderado

ORIGINAL



La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos 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. Los pacientes que utilizan Gilenya® y ketoconazol sistémico de forma concomitante deben ser monitoreados ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

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

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 la enzima CYP450, por ejemplo rifampicina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de fingolimod-fosfato. Se desconoce el impacto clínico de esta potencial disminución.

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

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

Pruebas de laboratorio

Dado que fingolimod reduce el recuento de linfocitos en sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, no es posible utilizar el recuento de linfocitos de la sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos de un paciente tratado con Gilenya®.

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.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

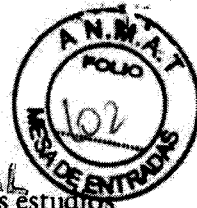
Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro que monitorea la culminación del embarazo en mujeres expuestas a Gilenya® durante el embarazo. Aquellas mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Gilenya®, serán alentadas a inscribirse en este registro llamando al 0800-888-1333 o visitando la página web www.juntosylibres.com.ar.

IF-2017-18421076-APN-**DERM#ANMAT**
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Páramo, Teresa M.N. 11521
Apoderado

Página: 24/32



ORIGINAL

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la función reproductora en ratas han demostrado que Gilenya® fue teratógeno a partir de dosis correspondientes al doble de la exposición que se alcanza en el ser humano con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular. Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis.

Debe evitarse el uso de Gilenya® en la mujer que está embarazada o que puede quedar embarazada, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

Estudios realizados en USA, Canadá, en los principales países de Europa y en países sudamericanos han revelado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con esclerosis múltiple (EM) es similar al de la población general. En cuanto a los abortos espontáneos y las muertes fetales, el riesgo específico en la población con EM en EE.UU. parece ser similar al de la población general de este país.

Consideraciones clínicas

Parto

No se dispone de datos sobre los efectos de fingolimod en el parto.

Datos en el ser humano

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Para más de los 300 casos prospectivos notificados de recién nacidos vivos con exposición materna al fingolimod durante el embarazo, la proporción de malformaciones congénitas significativas es similar a la prevalencia en la población general.

Datos en animales

El fingolimod fue teratógeno en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o mayores. Una dosis de 0,1 mg/kg en ratas corresponde al doble de la exposición que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg. Las malformaciones viscerales más frecuentes en los fetos fueron el tronco arterial persistente y defectos del tabique ventricular. Con dosis de 1 mg/kg o mayores se apreció un aumento de pérdidas post-implantacionales en las ratas, y con la dosis de 3 mg/kg hubo una disminución de fetos viables. El fingolimod no fue teratógeno en conejos; no obstante, se observó una mayor mortalidad embrionofetal con dosis de 1,5 mg/kg o mayores, así como una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/kg. Una dosis de 1,5 mg/kg en conejos corresponde a la exposición que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los datos disponibles no indican que Gilenya® se asocie a un mayor riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón.

En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) se redujo en el período puerperal temprano cuando se administraron dosis que no eran tóxicas para la progenitora. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, ni el desarrollo, el comportamiento o la fecundidad de los animales de la generación F1.

Lactancia

Resumen de riesgos

Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. No se dispone de datos de los efectos de Gilenya® sobre el lactante ni sobre la producción de leche. Debido a que los efectos de Gilenya® en el lactante no se conocen, se recomienda evitar la lactancia durante el tratamiento con Gilenya®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico de 31/521
Apoderado

ORIGINAL



en la leche materna y al potencial de producir reacciones adversas serias al fingolimod en lactantes, se debe tomar una decisión respecto a si discontinuar el amamantamiento o discontinuar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se debe comunicar a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos serios para el feto y la necesidad de adoptar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Gilenya®. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses aproximadamente en eliminarse del organismo (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"), de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar métodos anticonceptivos durante este período.

Infertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no indican que fingolimod se asocie a un mayor riesgo de fertilidad reducida (subfertilidad).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

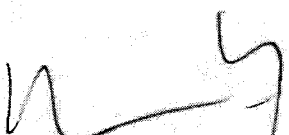
La población para el análisis de seguridad de Gilenya® proviene de dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo, y de un estudio clínico de fase III controlado con tratamiento activo, en pacientes con esclerosis múltiple recidivante recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Gilenya® (en dosis de 0,5 ó 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un estudio clínico controlado con placebo, de 2 años de duración, conducido en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un estudio clínico controlado con placebo, de 2 años de duración, conducido en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios las reacciones adversas más serias con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: dolor de cabeza, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. Entre los eventos adversos descritos con una incidencia superior al 1% que resultaron en la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de ALAT (2,2%).

Las reacciones adversas de fingolimod en el estudio D2302 (TRANSFORMS), un estudio clínico controlado con interferón β -1a, de 1 año de duración, conducido en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo, si se toma en consideración la diferente duración de los estudios.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

La Tabla 4 presenta la frecuencia de las reacciones adversas informadas en el análisis combinado de los estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: *muy frecuente* ($\geq 1/10$); *frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuente* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *rara* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); *muy rara* ($< 1/10000$).


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizola
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apostrada
página 26 de 32

Página: 26/32

ORIGINAL

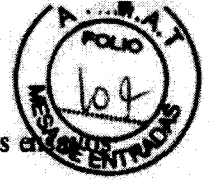


Tabla 4
clínicos

Porcentaje de pacientes con reacciones adversas procedentes de los

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Placebo N=773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones			
Influenza	11,4	8,4	Muy frecuente
Sinusitis	10,9	8,3	Muy frecuente
Bronquitis	8,2	4,5	Frecuente
Herpes zoster (HSV)	2,0	0,9	Frecuente
Tiña versicolor	1,8	0,4	Frecuente
Neumonía	0,9	0,1	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células basales	1,8	0,6	Frecuente
Melanoma	0,1	0,3	Poco Frecuente**
Sarcoma de Kaposi	0	0	Muy raro**
Alteraciones cardíacas			
Bradicardia	2,6	0,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	24,5	22,6	Muy frecuente
Mareos	8,8	8,4	Frecuente
Migraña	5,7	3,6	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	0,0	0,0	Raro*
Alteraciones gastrointestinales			
Diarrea	12,6	9,6	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
Astenia	1,9	0,8	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	10,0	8,9	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eccema	2,7	1,9	Frecuente
Prurito	2,7	2,2	Frecuente
Pruebas complementarias			
Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT)	15,2	4,1	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en la sangre	2,0	0,9	Frecuente
Trastornos respiratorios y sistema linfático			
Tos	12,3	11,3	Muy frecuente
Disnea	9,1	7,0	Frecuente
Alteraciones visuales			
Visión borrosa	4,2	2,5	Frecuente
Edema macular	0,5	0,4	Poco frecuentes

Novartis Argentina S.A. Frecuente
 Farm. Sergio Imizian - P.O. Box 1075 - APN - DERM#ANMAT
 Gto. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado
 página 27 de 32

ORIGINAL



tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) y en el 1,1% pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen visual ordinario. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 20% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Gilenya® en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 mg y 5 mg de Gilenya® duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (véase "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES"). En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingesta de la primera dosis se registró 4 o 5 horas después de dicha ingesta, con una disminución de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gilenya® 0,5 mg. La segunda dosis puede resultar en una disminución leve adicional. Rara vez se observaron frecuencias cardíacas por debajo de los 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gilenya® 0.5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial después de un mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) después del inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo tratado con interferón β -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo tratado con placebo.

También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya®. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

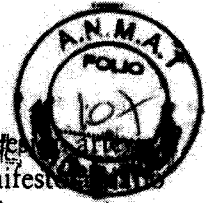
Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en su posterior comercialización solían ser transitorios, asintomáticos y se resolvían en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos un paciente del grupo de 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).

Desde la comercialización de Gilenya®, durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito eventos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. Los medicamentos concomitantes y/o las enfermedades preexistentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales eventos con Gilenya® es dudosa.

Presión arterial

En los estudios clínicos controlados sobre esclerosis múltiple...

27
IF-2017-1842-1076-SPA
Novartis S.A. RPN-DERM#ANMAT
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Página 29/32
Página 2 de 2
Aprobado



(Gilenya®) se asoció a un aumento leve respecto del placebo de casi 1 mmHg (sistólica), y aproximadamente 2 mmHg en la presión arterial diastólica, que se manifestó a los 4 meses de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 8% de los pacientes del grupo tratado con Gilenya® 0,5 mg y en el 4% de los pacientes del grupo tratado con placebo. Se deberá monitorear la presión arterial durante el tratamiento con Gilenya®.

Función hepática

Se ha informado un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya®. En los estudios clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior a tres veces el límite superior del rango normal ($\geq 3x$ ULN) e igual o superior a cinco veces dicho límite ($\geq 5x$ ULN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo tratado con placebo de 1,9% y 0,9% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 6-9 meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la discontinuación de Gilenya® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT $\geq 5x$ ULN y continuaron con el tratamiento, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses aproximadamente (véase “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

Sistema respiratorio

Se observaron reducciones menores dependientes de las dosis en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento con fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables con posterioridad. En estudios controlados con placebo de 2 años de duración, la reducción con respecto al estado inicial en el porcentaje de los valores predictivos para el FEV1 al momento de la última evaluación del medicamento fue de 2,8% para Gilenya® 0,5 mg y de 1,0% para placebo. Para la DLCO, la reducción con respecto al estado inicial en el porcentaje de los valores predictivos al momento de la última evaluación del medicamento fue de 3,3% para Gilenya® de 0,5 mg y 0,5% para placebo. Los cambios en el FEV1 parecen ser reversibles después de discontinuar el tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de la DLCO después de discontinuar el medicamento. En los estudios de MS controlados con placebo, se informó la disnea en el 9% de los pacientes que recibieron Gilenya® 0,5 mg y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes discontinuaron el uso de Gilenya® a causa de una disnea inexplicable durante los estudios de extensión (no controlados). Gilenya® no ha sido probado en pacientes con MS con compromiso de la función respiratoria.

La evaluación espirométrica de la función respiratoria y la evaluación de la DLCO deberán realizarse durante la terapia con Gilenya® si están clínicamente indicadas.

Descripción de los aspectos de seguridad de especial interés

Eventos vasculares

En los estudios clínicos de fase III, se han registrado casos raros de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya® (1,25 ó 5,0 mg de fingolimod). También se han comunicado casos esporádicos de accidentes hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en los estudios clínicos y desde la comercialización del producto, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y durante la comercialización de Gilenya®. Los casos informados fueron de naturaleza heterogénea, incluyendo linfomas de células B y células T. La relación con Gilenya® es incierta.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Técnico - M.N. 11521
 Página 30 de 32

ORIGINAL



Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Los voluntarios sanos toleraron muy bien las dosis únicas hasta 80 veces más que la dosis recomendada (0,5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar en el pecho que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir a la bradicardia. La disminución de la frecuencia cardiaca suele comenzar durante la hora siguiente a la administración de la primera dosis y alcanza su valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración. Ha habido informes de conducción auriculoventricular lenta con bloqueo AV completo, de carácter transitorio, que se resolvió de forma espontánea (véase "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" Y "REACCIONES ADVERSAS").

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Gilenya® por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir el monitoreo nocturno del paciente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la presión arterial y realizar electrocardiogramas (véase "POSOLOGÍA / REGIMEN DE DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán al fingolimod del organismo de forma significativa.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN

Envases que contienen 28 y 56 cápsulas duras.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.260
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

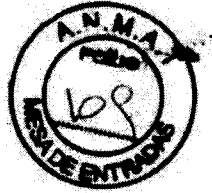
Centro de Atención de Consultas Individuales (CAI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

IF-2017-8721076-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apostado
Página 31 de 32

"Este Medicamento es Libre de Gluten."

ORIGINAL



CDS: 09-May-2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0875-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coadyudante Técnico - M.N. 11521
Apederado

IF-2017-18421076-APN-DERM#ANMAT

Página: 32/32



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18421076-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

Referencia: 8092-17-4 PROSPECTO GILENYA CAP DURAS 56260

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 12:46:24 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 12:46:24 -03'00'