



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

DISPOSICIÓN Nº **3069**

BUENOS AIRES, **29 ABR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019367-10-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN Nº 3069

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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

Que el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de la especialidad medicinal presentado por la firma a fs. 168/197, debiéndose el laboratorio contactarse con el mencionado Departamento para la presentación de los correspondientes informes periódicos.

5,
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

DISPOSICIÓN Nº **3069**

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GILENYA y nombre/s genérico/s FINGOLIMOD, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

5



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3069

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

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

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

ARTICULO 6º - La firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos obrante a fs. 168/197 oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,

5



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3069**

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019367-10-0

DISPOSICIÓN Nº: **3069**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3069**

Nombre comercial: GILENYA

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: GILENYA.

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: ESTA 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.



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

Concentración/es: 0.50 MG de FINGOLIMOD.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.50 MG.

Excipientes: GELATINA 46.81 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.96 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.022 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.164 MG, MANITOL 46.48 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS DURAS, SIENDO LA ÚLTIMA DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS DURAS, SIENDO LA ÚLTIMA DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **3069**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENCIÓN
A.N.M.A.T.



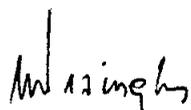
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3069


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019367-10-0

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3069, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GILENYA

Nombre/s genérico/s: FINGOLIMOD

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: GILENYA.



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

Clasificación ATC: L04AA27.

Indicación/es autorizada/s: ESTA 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.

Concentración/es: 0.50 MG de FINGOLIMOD.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FINGOLIMOD 0.50 MG.

Excipientes: GELATINA 46.81 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0.96 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.022 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.164 MG, MANITOL 46.48 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS DURAS, SIENDO LA ÚLTIMA DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56 Y 280 CAPSULAS DURAS, SIENDO LA ÚLTIMA DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUIZA.

5,

3



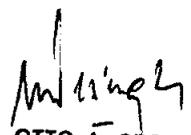
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

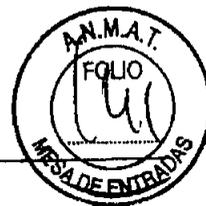
Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N° 56260, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 ABR 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3069**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M



Novartis

GILENYA®
FINGOLIMOD
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

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 mgc.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 esfingosina-cinasa 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 (SNC). 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 en el sistema nervioso central, 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 en la esclerosis múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales.

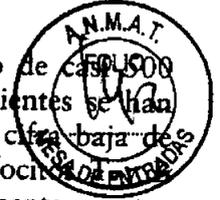
Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

Efectos sobre las cifras de células inmunitarias de la sangre. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, la cifra 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

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Pág.:1/27



semanas con la administración diaria continua hasta alcanzar su nivel mínimo de células/μl (aproximadamente el 30% de la cifra inicial). En el 18% de los pacientes se han observado mínimos por debajo de 200 células/μl en al menos una ocasión. La cifra baja de linfocitos persiste con la administración diaria crónica. La mayoría de los linfocitos circulan habitualmente entre 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 órganos linfoides y por ese motivo no es afectado por fingolimod. El número de linfocitos periféricos aumenta unos días después de suspender el tratamiento con fingolimod y la cifra generalmente se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el número de neutrófilos a cerca del 80% del valor inicial. Fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa entre 4 y 5 horas después de la dosis y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente al valor inicial en el plazo 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 cardíaca y la respuesta al ejercicio.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias o de ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca 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 del 90% inferior o igual a 13,0 ms ($\leq 13,0$ ms). No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del 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 en esclerosis múltiple, no se apreció una 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 la vía aérea medida a través de FEV₁ y flujo espiratorio forzado de 25 a 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, dosis únicas ≥ 5 mg de fingolimod (10 veces la dosis recomendada) se asociaron con un aumento de la resistencia de la vía aérea 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 o de la desaturación de oxígeno con el ejercicio o aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod presentan una respuesta normal a los β -agonistas inhalatorios.

Propiedades farmacocinéticas

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Oroaa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Absorción

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

La ingestión de alimentos no altera la $C_{m\acute{a}x}$ de fingolimod o de fingolimod-fosfato ni la exposición (ABC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Gilenya® se puede administrar con independencia del horario de la comida (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones sanguíneas estacionarias en un plazo de 1 ó 2 meses y las concentraciones estacionarias son casi diez veces mayores 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 proteínas (>99,7%). La insuficiencia renal o hepática no altera la unión a proteínas de fingolimod ni de fingolimod-fosfato.

Fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos orgánicos y su volumen de distribución es de alrededor de 1200 ± 260 litros.

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 la isoforma 4F2 del citocromo P450 y la consiguiente degradación de tipo cetoácida a metabolitos inactivos, y por formación de análogos cerámicos de fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos.

Tras administraciones orales únicas de [^{14}C]-fingolimod, los principales componentes en sangre relacionados a fingolimod, a juzgar por su contribución al ABC 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 cerámido M29 (8,9%) y el cerámido 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 una administración oral, alrededor del 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina en 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 reiterada de 0,5 mg ó 1,25 mg de fingolimod una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC 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 hepática leve, moderada y grave.

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 grave, no reveló cambios en la $C_{máx}$ de fingolimod, pero sí un aumento del ABC 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 o grave. Se determinaron las concentraciones del fingolimod-fosfato únicamente en los casos de insuficiencia hepática grave, y tanto la $C_{máx}$ como el ABC habían aumentado en un 22% y un 29%, respectivamente. Aunque la insuficiencia hepática induce cambios en la disposición (o destino) de fingolimod y de fingolimod-fosfato, la magnitud de tales cambios indica que no es necesario modificar la dosis de fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Fingolimod debe usarse con precaución en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática grave (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 uso pediátrico.

Pacientes geriátricos

El modo de eliminación y los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no será necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Origen étnico

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

Sexo

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

Ensayos clínicos

Se ha demostrado la eficacia de Gilenya® en dos estudios en los que se evaluaron las dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®) administradas una vez al día en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos dos recidivas clínicas en los dos años anteriores a la aleatorización, o al menos una recidiva clínica en el año precedente a dicha aleatorización, y que presentaban puntuaciones de entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS).

El primer estudio (FREEDOMS) fue un ensayo de fase III comparativo con placebo, aleatorizado doble ciego y dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante 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 precedentes. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se producían presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones por RMI (Resonancia Magnética por Imágenes) el día de la selección y al cabo de 6, 12 y 24 meses. El criterio de evaluación principal fue la tasa anualizada de recidivas.

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 el placebo ($n=418$) durante



24 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 717 días (Gilenya® 0,5 mg), 718,5 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 el placebo. El criterio de evaluación secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses se alargó considerablemente con el tratamiento con Gilenya® en comparación con el placebo. Ningún criterio de evaluación 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 las Figuras 1 y 2.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elea Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

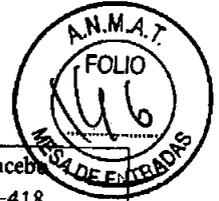


Tabla 1 Resultados de la RMI y clínicos del estudio 1

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

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

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

Determinación de los valores de p : Tasa Anualizada de Recidivas (TAR) 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 lesiones y volumen cerebral por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, país y el valor inicial correspondiente.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio D2301 (población ITT)

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gle. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

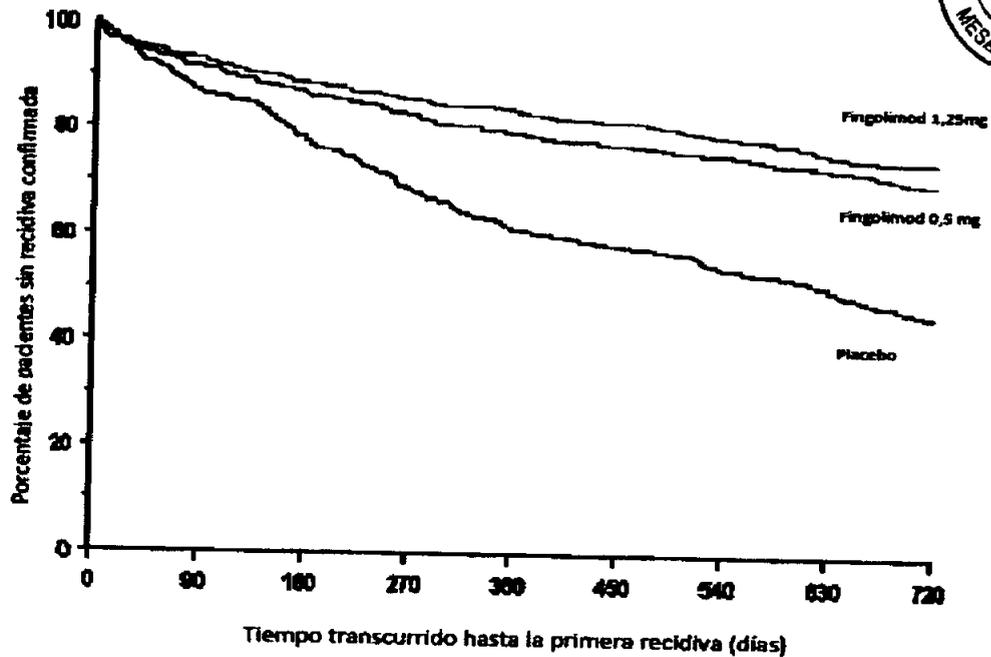
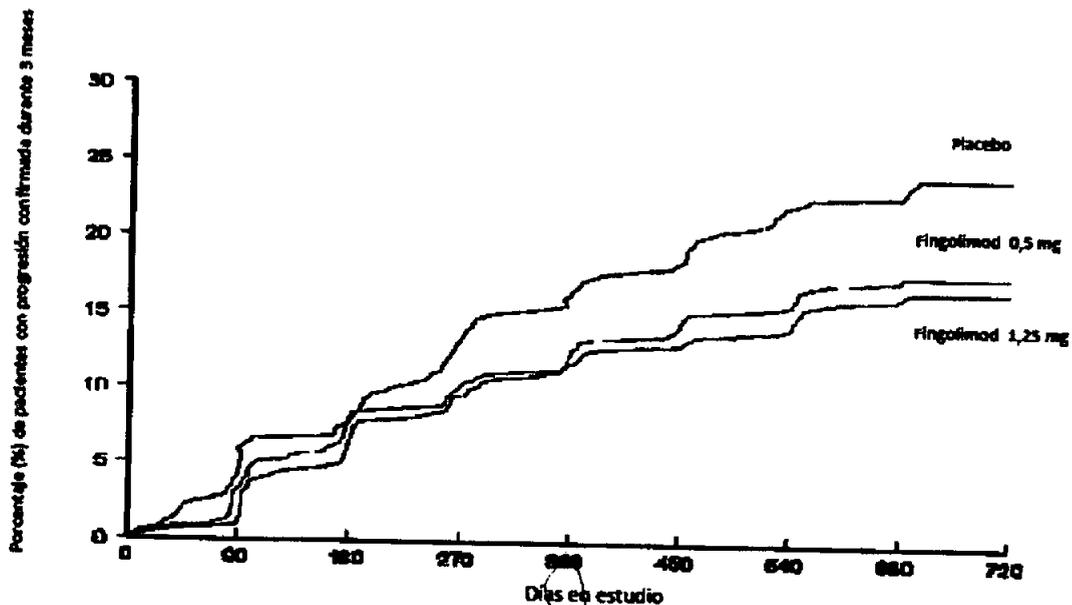


Figura 2

Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio D2301 (población ITT)



El estudio D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo de fase III, comparativo con tratamiento activo (interferón β -1a, 30 μ g intramuscular 1 vez/a la semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y un año de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la



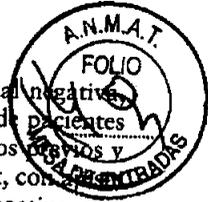
terapia previa con interferón- β o acetato de glatiramer hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y cuando se presentaron presuntas recidivas. Se realizaron evaluaciones por RMI el día de la selección y al momento de la evaluación principal fue la tasa anualizada de recidivas. La edad mediana fue de 5,9 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 muscular 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). 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 de 1,25 mg de fingolimod (Gilenya®). Los criterios de evaluación secundarios claves fueron el número de lesiones T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, la que se determinó a través de un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño fue significativamente menor en los pacientes tratados con 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 de Gilenya® y los que recibieron interferón β -1a al cabo de un año. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados de este estudio se indican en la Tabla 2 y la Figura 3.

Tabla 2 Resultados de la RMI y clínicos del estudio 2

	Gilenya® 0,5 mg	Gilenya® 1,25 mg	Interferón β -1a 30 μ g
Criterios clínicos	N=429	N=420	N=431
Tasa anualizada 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 basados en la RMI			
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	$n=380$	$n=356$	$n=365$
Mediana (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	$n=374$	$n=352$	$n=354$
Mediana (media) al cabo de 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	$n=368$	$n=345$	$n=359$
Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	-0,2 (-0,3) ($p<0,001^*$)	-0,2 (-0,3) ($p<0,001^*$)	-0,4 (-0,5)

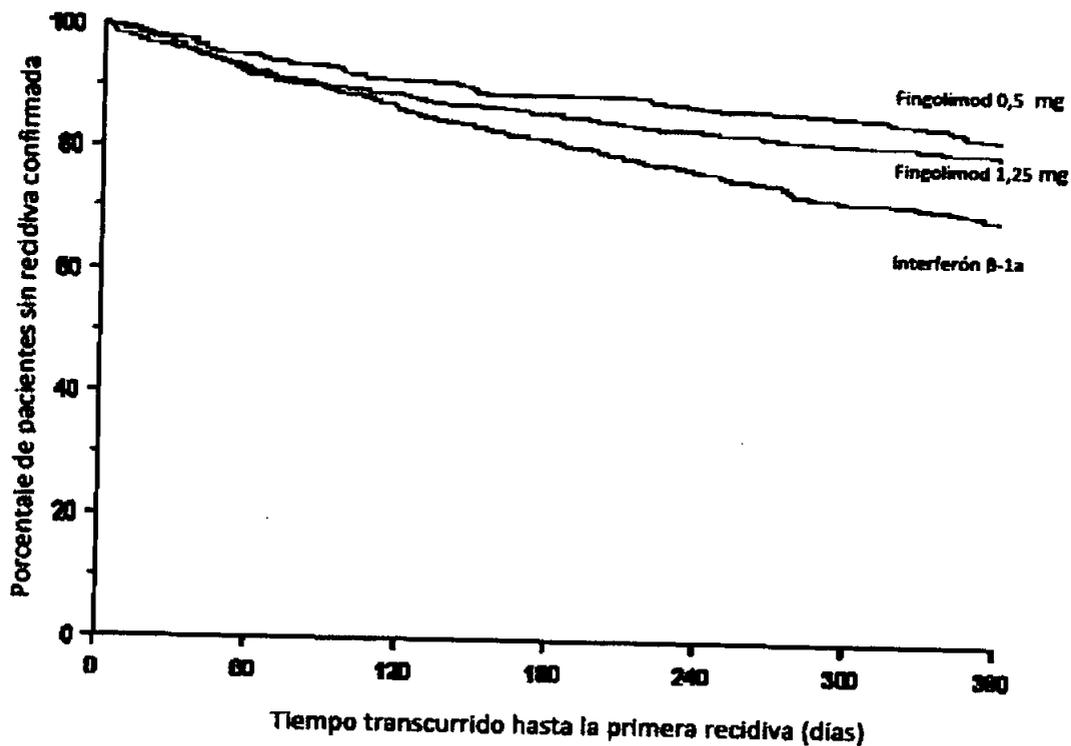
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por Intención De Tratar (análisis IDT). En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable.

* Indica significación estadística con respecto al interferón β -1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05.



Determinación de los valores de p : Tasa anualizada de recidivas (TAR) 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; 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 ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y cambio porcentual del volumen cerebral por la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

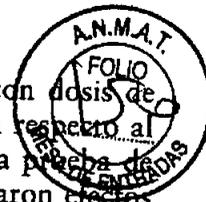
Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 12. Estudio D2301 (población ITT)



Los resultados conjuntos de los estudios D2301 y D2302 revelan una reducción sistemática de la tasa anualizada de recidivas (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 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 (ABC) 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 mayores, lo cual representa un margen de alrededor de 6 veces con respecto al ABC 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 L5178Y *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 ni su motilidad, ni tampoco la fecundidad de las ratas machos y hembras a la mayor dosis estudiada (10 mg/Kg), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el ABC humano de la dosis diaria de 0,5 mg. Fingolimod no fue teratogénico en las ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/Kg o mayores. Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes fueron el tronco arterioso persistente y defectos del tabique ventricular. Con dosis de 1 mg/Kg o mayores se apreció un aumento de la pérdida postimplantacional en las ratas, y con la dosis de 3 mg/Kg hubo una disminución de fetos viables. Fingolimod no fue teratogénico en el conejo, especie en la que se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/Kg o mayores y una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/Kg. En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fecundidad de los animales de la generación F1. En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, los órganos afectados por efectos tóxicos no diferían de los de las ratas adultas. Las estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa (KLH) indicaron una respuesta moderadamente reducida durante el período de tratamiento, pero reacciones inmunitarias perfectamente normales al final del período de recuperación de 8 semanas. Fingolimod pasa a 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 destinataria en general

La dosis recomendada de Gilenya® es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.

Se deberá observar a los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", "Bradiarritmia").

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses) y de un exámen oftalmológico (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES", "Infecciones" Y "Edema Macular").

Posología en poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya® en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Gilenya® ha de utilizarse con cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").



Pacientes pediátricos

Gilenya® no está indicado para uso pediátrico (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes geriátricos

Gilenya® debe utilizarse con cautela en los pacientes mayores de 65 años de edad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Origen étnico

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

Sexo

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

Pacientes diabéticos

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

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya® es la reducción dosis-dependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20 ó 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES") pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Por lo tanto, se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Como fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho período (ver "Suspensión definitiva del tratamiento").

Los tratamientos antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben administrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario (ver "Interacciones").

Hay que pedir a los pacientes que reciban Gilenya® que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de Gilenya® y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

Como con cualquier inmunomodulador, antes de iniciar tratamiento con Gilenya®, aquellos pacientes sin antecedentes de infección por varicela o que no estén vacunados contra varicela-zoster (VZV) deben realizarse una determinación de anticuerpos anti VZV. Debe considerarse vacunar a aquellos pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar tratamiento con Gilenya®, luego de lo cual el inicio del tratamiento debe posponerse durante 1 mes para permitir que la vacunación tenga un efecto protector pleno.



Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver "REACCIONES ADVERSAS"), en el 0,4% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg, principalmente en los primeros 3 ó 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico previo y al cabo de 3 ó 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.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares (ver "REACCIONES ADVERSAS"). No se ha estudiado Gilenya® en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de un examen oftalmológico antes de instaurar la terapia con Gilenya®, así como de exámenes periódicos durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Gilenya® en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Gilenya® es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya® se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Se deberá observar a todos los pacientes durante un período de 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia. En el caso de presentarse síntomas posdosis relacionados con bradiarritmia, iniciar el tratamiento apropiado y continuar con la observación hasta la resolución de los síntomas.

Si no se dispone de un electrocardiograma reciente (es decir, dentro de los 6 meses), realizar un ECG para identificar factores de riesgo subyacentes de bradicardia y bloqueo auriculoventricular (AV) en pacientes tratados con antiarrítmicos, incluidos betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio, en los que tienen factores de riesgo cardíaco y en los que presentan un latido cardíaco lento e irregular antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®.

Después de la primera dosis, la frecuencia cardíaca empieza a disminuir en un plazo de una hora y la disminución es máxima al cabo de 4 ó 5 horas del día 1. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca regresa al valor inicial en el curso de un mes de tratamiento crónico (ver "Frecuencia y ritmo cardíacos"). En los pacientes que reciben 0,5 mg de fingolimod (Gilenya® 0,5 mg), dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes con bradicardias eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Gilenya® se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,5% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®). Los trastornos de la conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Gilenya® no se ha estudiado en pacientes con frecuencia cardíaca en sedestación inferior a 55 latidos por minuto, en aquellos recibiendo tratamiento simultáneo con betabloqueantes y en aquellos con antecedentes de síncope. Cuando se inicie un tratamiento con Gilenya® en tales



pacientes, deben permanecer en observación durante un período de 6 horas luego primera dosis.

Gilenya® no se ha estudiado en pacientes con bloqueos AV de 2do grado o mayor, síndrome del seno enfermo, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. El uso de Gilenya® en tales pacientes se basará en la evaluación global del riesgo/beneficio y se recomienda la observación cuidadosa durante el inicio del tratamiento debido al potencial de alteraciones serias del ritmo cardíaco.

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

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

Suspensión 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 de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 ó 2 meses tras la suspensión del tratamiento (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Gilenya® puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

PRECAUCIONES

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después del mismo (ver "Suspensión definitiva del tratamiento"). Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

Función hepática

Durante los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de las transaminasas en 8,5% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía las 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de las transaminasas, apoyando una relación con la droga. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse Gilenya® si se confirma una lesión hepática significativa (ver "Transaminasas hepáticas" en "REACCIONES ADVERSAS"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas alterados con el tratamiento con Gilenya®, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Interacciones

Novartis Argentina S.A.
Barr. Elba Orosa
Co-Dirección Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Interacciones farmacodinámicas

Los antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. También se debe tener cuidado a la hora de sustituir por Gilenya® un medicamento de acción prolongada que afecte al sistema inmunitario, como el natalizumab o la mitoxantrona. En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el tratamiento simultáneo de las recidivas con una terapia corticoesteroides breve no se asoció a una mayor frecuencia de infección.

El tratamiento con fingolimod puede administrarse asociado a fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, como atenolol o diltiazem. Cuando fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Se debe tener cuidado a la hora de iniciar un tratamiento en pacientes que reciben betabloqueantes debido a los efectos aditivos en la frecuencia cardíaca.

Durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Interacciones farmacocinéticas

Fingolimod es metabolizado principalmente por el citocromo humano CYP4F2 y en menor grado por los citocromos CYP2D6*1, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4F12. La participación de múltiples isoformas del citocromo P450 (CYP) en la oxidación del fingolimod indica que el metabolismo de dicho fármaco no se inhibirá considerablemente en presencia de un único inhibidor específico del CYP.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de la comedicación:

Los estudios de inhibición *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fosfato de fingolimod tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11). Así pues, es poco probable que fingolimod o fosfato de fingolimod vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del citocromo P450.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la comedicación:

Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP450 y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo, de modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP450 o de la ABCB1 (P-gp) por parte de fingolimod a las concentraciones terapéuticas.

Transportadores

No es de esperar que fingolimod o fosfato de fingolimod inhiban la absorción de comedimentos o de productos biológicos transportados por los polipéptidos OATP1B1, OATP1B3 o NTCP. Tampoco cabe esperar que inhiban la expulsión de comedimentos o de productos biológicos transportados por la proteína de resistencia al cáncer de mama (MXR), la bomba de secreción de sales biliares (BSEP) o la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2), ni el transporte mediado por la proteína MDR1 a concentraciones terapéuticas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Ciclosporina

La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de 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 la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través del CYP3A4 y revelan que la inhibición potente de los transportadores Pgp, MRP2 y OATP-C no afecta al destino de fingolimod.

Ketoconazol

La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado estacionario y de una dosis única de 5 mg de fingolimod provocó un aumento moderado del ABC de fingolimod y de fosfato de fingolimod (el ABC fue 1,7 veces mayor), lo cual indica que los inhibidores potentes del CYP3A o del CYP4F afectan mínimamente a la farmacocinética de fingolimod.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

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

Análisis farmacocinético poblacional de interacciones farmacológicas posibles

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no aportó pruebas de que fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) y carbamazepina (como inductor enzimático potente) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod. 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 fosfato de fingolimod: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

Fingolimod reduce la cifra de linfocitos de la sangre mediante su redistribución entre órganos linfoides secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra 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 mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe evitarse el uso de Gilenya® en la gestante o gestante potencial, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto (ver "Mujeres en edad de procrear"). Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la reproducción, como pérdidas fetales o defectos orgánicos, tronco arterioso notablemente persistente y comunicación interventricular (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Además, el receptor afectado por fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. En la actualidad, no se sabe si se producirán malformaciones cardiovasculares en el ser humano. Se tienen muy pocos datos sobre el uso de fingolimod durante la gestación. En los ensayos clínicos, se registraron 20 embarazos en pacientes que estaban tomando fingolimod en el momento en que se les diagnosticó el embarazo, pero los



datos son demasiado escasos como para sacar conclusiones sobre la inocuidad de durante la gestación.

Parto

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

Lactancia

Fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. Dada la posibilidad de que fingolimod produzca reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben Gilenya® no deben amamantar a sus bebés.

Mujeres en edad de procrear

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, se debe comunicar a las mujeres en edad de procrear los riesgos graves para el feto y la necesidad de adoptar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Gilenya®. Después del tratamiento, el compuesto puede tardar hasta 2 meses en eliminarse del organismo (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES"), de modo que el riesgo para el feto puede persistir y es necesario adoptar medidas anticonceptivas durante ese período.

Fecundidad

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

Toxicidad en el aparato reproductor masculino

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

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 1703 pacientes que recibieron Gilenya® en dosis de 0,5 ó 1,25 mg constituyeron la población de análisis de la seguridad en los dos estudios de fase III efectuados en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente (ver "Ensayos clínicos"). El estudio 1 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). En dicho ensayo, las reacciones adversas más graves 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 ≥10%) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, gripe, diarrea, dorsalgia, elevaciones de enzimas hepáticas y tos. Entre los acontecimientos adversos descritos con una incidencia superior al 1% que exigieron la suspensión del tratamiento con la dosis de 0,5 mg figuran elevaciones de las transaminasas séricas (3,8%).

Las reacciones adversas del estudio 2 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β-1a, de 1 año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las del estudio 1, si se toma en consideración la diferente duración de los ensayos.

Las reacciones adversas se citan con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: *muy frecuente* (≥ 1/10); *frecuente* (≥ 1/100 a < 1/10); *poco frecuente* (≥ 1/1000 a < 1/100). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Tabla 3

Reacciones adversas descritas en $\geq 1\%$ de los pacientes del estudio 1
frecuencia $\geq 1\%$ con Gilenya® 0,5 mg que con el placebo

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=418 %	Fingolimod 0,5mg N=425 %	Fingolimod 1,25mg N=429 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones				
Infecciones por virus de la gripe	41 (9,8)	55 (12,9)	40 (9,3)	Muy frecuente
Bronquitis	15 (3,6)	34 (8,0)	39 (9,1)	Frecuente
Sinusitis	19 (4,5)	28 (6,6)	27 (6,3)	Frecuente
Gastroenteritis	13 (3,1)	19 (4,5)	18 (4,2)	Frecuente
Neumonía*	1 (0,2)	2 (0,5)	7 (1,6)	Poco frecuente
Infecciones por virus del herpes*	33 (7,9)	37 (8,7)	25 (5,8)	Frecuente
Tiñas	6 (1,4)	16 (3,8)	6 (1,4)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia	4 (1,0)	15 (3,5)	10 (2,3)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	96 (23,0)	107 (25,2)	114 (26,6)	Muy frecuente
Mareos	23 (5,5)	31 (7,3)	30 (7,0)	Frecuente
Parestesia	18 (4,3)	23 (5,4)	17 (4,0)	Frecuente
Migraña	6 (1,4)	20 (4,7)	15 (3,5)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	31 (7,4)	50 (11,8)	40 (9,3)	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Astenia	5 (1,2)	11 (2,6)	9 (2,1)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	29 (6,9)	50 (11,8)	45 (10,5)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eccema	8 (1,9)	14 (3,3)	15 (3,5)	Frecuente
Alopecia	10 (2,4)	15 (3,5)	9 (2,1)	Frecuente
Prurito	5 (1,2)	11 (2,6)	4 (0,9)	Frecuente
Pruebas complementarias				
Aumento de alanina-transaminasa (ALAT)	16 (3,8)	43 (10,1)	50 (11,7)	Muy frecuente
Aumento de γ -glutamyltransferasa (GGT)	4 (1,0)	22 (5,2)	32 (7,5)	Frecuente
Aumento de enzimas hepáticas	1 (0,2)	14 (3,3)	22 (5,1)	Frecuente
Disminución de peso	14 (3,3)	20 (4,7)	15 (3,5)	Frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	5 (1,2)	11 (2,6)	8 (1,9)	Frecuente
Anomalías en pruebas de la función hepática	1 (0,2)	6 (1,4)	7 (1,6)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	34 (8,1)	43 (10,1)	37 (8,6)	Muy frecuente
Disnea	19 (4,5)	34 (8,0)	28 (6,5)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	28 (6,7)	33 (7,8)	26 (6,1)	Frecuente
Trastornos oculares				
Dolor ocular	6 (1,4)	11 (2,6)	8 (1,9)	Frecuente



Clase principal de órgano, aparato o sistema	Placebo N=418 %	Fingolimod 0,5mg N=425 %	Fingolimod 1,25mg N=429 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Término preferido				
Visión borrosa	6 (1,4)	15 (3,5)	8 (1,9)	Frecuente
Edema macular	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,6)	Poco frecuente*†
Trastornos vasculares				
Hipertensión	16 (3,8)	27 (6,4)	28 (6,5)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Leucopenia	1 (0,2)	12 (2,8)	27 (6,3)	Frecuente
Linfopenia	2 (0,5)	15 (3,5)	23 (5,4)	Frecuente

* Posible relación con el fármaco investigado.

† No comunicada con la dosis de 0,5 mg en el estudio 1, pero se registraron casos en otros estudios con dicha dosis. La categoría de frecuencia se basa en la incidencia registrada con la dosis de 0,5 mg en el ensayo 2.

Infecciones

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (72%) y de infecciones graves (2%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, hubo más casos de infecciones de las vías respiratorias bajas, bronquitis y neumonías en los pacientes que recibieron Gilenya®.

Se registraron dos casos graves de infección herpética diseminada con la dosis de 1,25 mg, que resultaron ser mortales: un caso de encefalitis herpética en un paciente a quien se administró una terapia con aciclovir una semana más tarde de lo previsto y otro caso de infección primaria diseminada por virus de la varicela-zóster en un paciente que nunca había padecido varicela y que recibió un tratamiento simultáneo con dosis elevadas de corticoides contra una recidiva de esclerosis múltiple.

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante las primeras 3 ó 4 semanas 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 oftalmológico 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 ó 5 mg de fingolimod (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 (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 ó 5 horas después de dicha ingestión, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Gilenya® 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 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) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de Gilenya® 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón β -1a intramuscular y en el 1,5% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,5% de los pacientes del grupo de Gilenya® 0,5 mg. Los trastornos de la conducción 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 un paciente del grupo de 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado.

Se registró un caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado tres horas después de la primera administración de 1,25 mg de Gilenya®, que duró 30 segundos. El paciente se recuperó espontáneamente.

Presión arterial

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya®) se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de dos meses de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,1% de los pacientes del grupo de Gilenya® 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes del grupo del placebo.

Transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el 8,5% y el 1,9% de los pacientes tratados con Gilenya® 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3x$ LSN) e igual o superior al quintuple de dicho límite ($\geq 5x$ LSN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,7% y 1,0% respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en un plazo de 3 ó 4 meses. Las concentraciones plasmáticas de transaminasas volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Gilenya® aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de transaminasas hepáticas $\geq 5x$ LSN y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses.

Aparato Respiratorio

Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-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 luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue de 3,1% para fingolimod 0,5 mg y 2,0% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento. Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,8% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios vasculares

Se han registrado casos raros de episodios vasculares, como accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, arteriopatía ocluyente periférica y síndrome de encefalopatía

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



posterior reversible, en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya® (1,25 ó 5,0 mg de fingolimod).

Linfomas

En los ensayos clínicos efectuados antes de la comercialización, se han descrito casos de linfoma (trastornos linfoproliferativos cutáneos de linfocitos T o linfoma difuso de linfocitos B) en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron Gilenya® en la dosis recomendada de 0,5 mg o en una dosis mayor. Dado el número reducido de casos notificados y la duración breve de la exposición, la relación con Gilenya® es incierta.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han registrado casos de sobredosificación. No obstante, los voluntarios sanos toleraron bien dosis únicas hasta 80 veces mayores que la recomendada (0,5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar torácicos que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán 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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico o al farmacéutico

Contenido de este prospecto

1. Qué es Gilenya® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Gilenya®
3. Cómo tomar Gilenya®
4. Efectos secundarios posibles
5. Conservación de Gilenya

1. Qué es Gilenya® y para qué se utiliza

Qué es Gilenya®

Gilenya® puede alterar la forma en que funciona el sistema inmunitario y se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante (también llamada "recaídas y remisiones" o "recurrente-remitente"). Gilenya® pertenece a una nueva clase de medicamentos conocidos

Innovartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
 Gte. de Asuntos Regulatorios



como «moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1-P)». El principio activo de Gilenya® es fingolimod.

Qué es la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central, especialmente al funcionamiento del cerebro y la médula espinal. La inflamación que se produce en la esclerosis múltiple destruye la vaina de protección (denominada mielina) que rodea a los nervios del sistema nervioso central e impide que éstos funcionen correctamente. Este proceso se llama desmielinización.

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

La esclerosis múltiple se caracteriza por brotes repetidos de síntomas del sistema nervioso central que son un reflejo de la inflamación que ocurre en dicho sistema. Dichos brotes suelen denominarse ataques, crisis, recaídas o recidivas. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de la sensibilidad, trastornos visuales y problemas del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza la recidiva, pero pueden persistir algunos problemas. Esta forma de la enfermedad se llama «esclerosis múltiple recidivante», «en recaídas y remisiones» o «esclerosis múltiple recidivante-remitente».

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

Para qué se utiliza Gilenya®

Gilenya® es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y se administra por vía oral (es decir, por la boca).

Gilenya® no cura la esclerosis múltiple, pero ayuda a disminuir el número de recidivas y a frenar la acumulación de problemas físicos debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

Cómo funciona Gilenya®

Gilenya® ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que las células responsables de la inflamación lleguen al cerebro. Ello reduce la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Gilenya® también puede ejercer un efecto beneficioso directo en algunas células del cerebro (células neurales) que participan en la reparación o la restricción del daño producido por la enfermedad.

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

Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de Gilenya® y la razón por la que se le recetó, consulte con el médico.

2. Antes de tomar Gilenya®

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

Tenga un especial cuidado con Gilenya®:

Si alguno de estas condiciones aplica a Ud., informe a su médico antes de tomar Gilenya®

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- Si usted está tomando medicamentos contra los latidos irregulares del corazón como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol. El médico tal vez decida no utilizar Gilenya® si usted toma dichos medicamentos.
- Si su frecuencia cardíaca en reposo es baja (pulso inferior a 55 latidos por minuto), si está tomando medicamentos para disminuir su frecuencia cardíaca, si los latidos de su corazón son irregulares o anómalos o ha padecido desmayos súbitos en el pasado. Es posible que el médico le controle la frecuencia cardíaca antes de que usted tome la primera dosis de Gilenya® (o si reanuda el tratamiento tras una pausa de más de dos semanas). Si su frecuencia cardíaca disminuye después de la primera dosis, usted podría sentir mareos o cansancio o percibir claramente los latidos de su corazón. Si la frecuencia disminuye demasiado o su tensión arterial baja de forma brusca, usted podría necesitar un tratamiento inmediato. Usted deberá permanecer en el consultorio o la clínica del médico unas 6 horas después de tomar la primera dosis de Gilenya® para que le controlen la frecuencia cardíaca. Gilenya® produce una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento. También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes.
- Si Ud. no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela. Su médico puede decidir evaluarlo y vacunarlo contra este virus (si Ud. no tiene los anticuerpos suficientes contra este virus). En este caso Ud. comenzará el tratamiento con Gilenya® un mes después de haber sido vacunado.
- Si su respuesta inmunitaria está debilitada (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen al sistema inmunitario). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. Gilenya® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gilenya® (y hasta dos meses después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si usted cree que ha contraído una infección o tiene fiebre o se siente como si estuviera engripado (o griposo), llame al médico de inmediato.
- Si tiene pensado vacunarse durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después de su finalización, es necesario evitar ciertos tipos de vacunas (las vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos). Además, otras vacunas pueden resultar menos eficaces.
- Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular, ver a continuación), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes. El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con Gilenya® y de forma periódica durante el tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya®, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes. Después de comenzar el tratamiento con Gilenya®, el médico podría solicitar que le hagan a usted un examen del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que permite ver Gilenya® formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). Gilenya® puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con Gilenya®. Usted tiene más



probabilidades de padecer un edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación del ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio los síntomas pueden estar ausentes. Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico podría pedir que le hagan a usted un examen del ojo, especialmente si: el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si parece una mancha ciega (escotoma) en el centro de su campo visual o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.

• **Si tiene problemas de hígado.** Gilenya® puede acrecentar el riesgo de resultados anómalos en las pruebas de la función hepática. Gilenya® puede interferir los resultados de las pruebas de la función del hígado (hepática). Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, un oscurecimiento anómalo de la orina o padece náuseas, vómitos y cansancio sin causa aparente, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría solicitar análisis de sangre para vigilar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento si su problema hepático es grave.

Si usted se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, dígaselo al médico antes de tomar Gilenya®.

Uso de otros medicamentos

Si usted consume los medicamentos siguientes, dígaselo al médico:

- **Medicamentos contra los latidos irregulares del corazón**, como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol. Si usted toma tales medicamentos, el médico podría descartar el uso de Gilenya® debido a un posible efecto aditivo en los latidos irregulares del corazón.
- **Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmunitario**, incluidas otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, como el β -interferón, el acetato de glatiramer, el natalizumab o la mitoxantrona, debido a un posible efecto aditivo en el sistema inmunitario.
- **Medicamentos que aminoran los latidos del corazón** (denominados betabloqueadores o betabloqueantes), como el atenolol, debido a un posible efecto aditivo en los latidos cardíacos durante los primeros días de tratamiento con Gilenya®.
- **Vacunas.** Durante el tratamiento con Gilenya® y hasta dos meses después de su finalización, la administración de ciertas vacunas elaboradas con virus vivos puede provocar las mismas infecciones que esas mismas vacunas deberían evitar, y es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado. Consulte con su médico.

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

Toma de Gilenya® con alimentos y bebidas

Gilenya® puede tomarse con o sin alimentos.

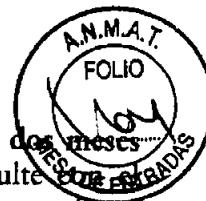
Personas ancianas

Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya® en personas ancianas (mayores de 65 años de edad). Ante la menor duda, consulte con el médico.

Niños y adolescentes

Gilenya® no debe administrarse a niños y adolescentes y no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad con esclerosis múltiple.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Embarazo y lactancia

Usted debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Gilenya® y durante los dos meses posteriores a la finalización del mismo, pues podría perjudicar a su bebé. Consulte con el médico acerca de los riesgos asociados al uso de Gilenya® durante el embarazo y la lactancia. Consulte con el médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces que convendría que utilizara durante el tratamiento con Gilenya® y en los dos meses posteriores al mismo. Si usted está embarazada, cree estar embarazada o intenta estarlo, dígaselo a su médico.

Si usted se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya®, dígaselo al médico de inmediato. Ambos decidirán qué es lo mejor para usted y su bebé.

Usted no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Gilenya®. Gilenya® pasa a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante. Si usted recibe tratamiento con Gilenya®, consulte con el médico antes de dar de amamantar a su bebé.

Consulte con el médico o el farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

El médico le dirá si su enfermedad le permite conducir vehículos o manejar máquinas sin peligro. No cabe esperar que Gilenya® afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Gilenya®

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. No sobrepase la dosis recomendada. Su médico podría solicitarle un análisis de sangre y un exámen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento. Su primera dosis de Gilenya® será administrada en el consultorio o la clínica de dicho profesional donde será observado por las siguientes 6 horas.

Dosis necesaria de Gilenya®

La dosis es una cápsula al día (0,5 mg de fingolimod).

Forma y horario de administración de Gilenya®

Tome Gilenya® una vez al día con medio vaso de agua. Gilenya® puede tomarse con o sin alimentos.

La toma de Gilenya® todos los días a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

Duración del tratamiento con Gilenya®

No deje de tomar Gilenya® ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Gilenya®, consulte con el médico o el farmacéutico.

Sobredosis de Gilenya®

Si ha tomado muchas cápsulas de Gilenya® a la vez, llame al médico de inmediato.

Olvido de una dosis de Gilenya®

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

Suspensión del tratamiento con Gilenya®

No deje de tomar Gilenya® ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Fingolimod (Gilenya®) permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la finalización del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (o cifra de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos secundarios descriptos en este prospecto.



Si usted debe reanudar el tratamiento con Gilenya® tras una pausa de más de dos semanas, sepa que puede repetirse el efecto inicial en la frecuencia cardíaca. Pregunte al médico necesario que usted tome la primera cápsula en el consultorio o la clínica de dicho profesional.

4. Efectos secundarios posibles

Como cualquier medicamento, Gilenya® puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Los efectos secundarios pueden ser:

Muy frecuentes: Afectan a más de uno de cada 10 pacientes.

Frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Poco frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes:

- Bronquitis, con síntomas como tos con flema, dolor de pecho y fiebre.
- Gastroenteritis, con síntomas como vómitos, náuseas, diarrea y fiebre.
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster), con signos y síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor alrededor de la boca o los genitales. Otros síntomas posibles son: fiebre seguida de pérdida de la sensibilidad, picazón y manchas rojas o ampollas en el rostro o el tronco, con dolor agudo.
- Latido lento del corazón (bradicardia).

Poco frecuentes:

- Neumonía, con síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar.
- Edema macular (inflamación en la zona de visión central de la retina en el fondo del ojo), con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión [escotoma] en el centro del campo visual, visión borrosa y problemas para ver colores o detalles.

Si usted padece alguno de tales efectos, dígaselo al médico de inmediato.

Algunos efectos secundarios son *muy frecuentes*

- Infección por virus de la gripe, con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos y fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Tos.

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, dígaselo al médico.

Algunos efectos secundarios son *frecuentes*

- Sensación de presión o de dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).
- Infección por hongos en la piel, el cabello o las uñas (tiña o dermatofitosis).
- Mareos.
- Hormigueo o pérdida de la sensibilidad.
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).
- Debilidad.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- Sarpullido con sensación de picazón, enrojecimiento de la piel y quemazón (signos de eccema).
- Pérdida de cabello.
- Picazón.
- Disminución de peso.
- Dificultad para respirar.
- Resultados anormales en exámenes de la función pulmonar que aparecen al mes de haber comenzado tratamiento, permanecen estables luego y revierten al discontinuar el tratamiento.
- Resultados anormales en las pruebas de función hepática.
- Depresión.
- Dolor de ojos.
- Visión borrosa (ver párrafo sobre edema macular en "Antes de tomar Gilenya®").
- Hipertensión arterial. Gilenya® puede ocasionar un leve aumento de la tensión arterial.

Si algún efecto le resulta excesivamente molesto, dígaselo al médico.

Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníquese al médico o al farmacéutico.

5. Conservación de Gilenya®

- No lo utilice después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- Consérvelo en el envase original, protéjalo de la humedad.
- Manténgalo fuera del alcance y de la vista de los niños.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30°C. - Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 08/11/2010.- (recom_ANMAT)

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Pág.:26/27



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

GILENYA®
FINGOLIMOD
Cápsulas duras
Venta bajo receta
Industria Suiza

FORMULA

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 mgC.S.

Posología: Según prescripción médica

No conservar a temperatura mayor a 30°C - Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro.

Conteniendo: 14 cápsulas duras.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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.

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 28, 56 y 280 cápsulas duras, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario", sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada