



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1089-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37094115-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-37094115-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MS SYNTHON BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FIBRONEURINA / FINGOLIMOD Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD 0,50 mg; aprobada por Certificado N° 57.317.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MS SYNTHON BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FIBRONEURINA / FINGOLIMOD Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD 0,50 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-50491080-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante

en el documento IF-2018-50490834-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-50490675-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.317, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente.

EX-2018-37094115-APN-DGA#ANMAT

JFS

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 12:12:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
33715117594
Date: 2018.10.23 12:13:10 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

Fibroneurina
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras

Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada Cápsula dura contiene: Fingolimod (como Fingolimod Clorhidrato) 0,5 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio, Amarillo Óxido Férrico, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador. Código ATC: L04AA27.

INDICACIONES

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con el objetivo de reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES***Acción farmacológica******Mecanismo de acción***

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod fosfato. A concentraciones nanomolares ínfimas Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neuronales del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos in vitro indican que Fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neuronales.

Farmacodinamia

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,50 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El

IF-2018-50290834-APN-DE.../ANM...AT

página 4 de 23

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
 PABLO SEBASTIÁN RIMADA
 FARMACÉUTICO - M.N. 16888
 DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADO

18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo efecto o de memoria, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por Fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación / aleteo auricular o las arritmias ventriculares o ritmos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por volumen espiratorio forzado (FEV1) y el ritmo del flujo espiratorio forzado en el primer segundo, entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75). Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,50, 1,25, ó 5 mg de Fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes que habían experimentado ≥ 2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 recaída durante el año anterior. La escala expandida del estado de capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5.

El estudio FREEDOMS fue un ensayo de fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes tratados (n=425 con Fingolimod 0,5 mg, 429 con Fingolimod 1,25 mg, 418 con placebo). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

IF-2018-50290834-APN-DE RIMA ANIMAT

Tabla 1: estudio FREEDOMS resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterios basados en la resonancia magnética nuclear (RMN)		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realzadas con gadolinio a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses		
** p < 0,001, *p < 0,05 comparado con placebo		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

El estudio TRANSFORMS fue un ensayo de fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1280 pacientes (n=429 con Fingolimod 0,5 mg, 420 con Fingolimod 1,25 mg, 431 con interferón beta-1a, 30 mcg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 2: estudio TRANSFORMS principales resultados

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 mcg
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	

IF-2018-50290834-APN-DE/ANMM/RT

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-la, 30 mcg
Criterios basados en la RMN		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con gadolinio a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,50)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,50)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. ** p < 0,001, *p < 0,01 comparado con interferón beta-la Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

Los resultados analizados de los estudios FREEDOM y TRANSFORMS mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recidivas en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod fosfato.

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (t_{máx} de 12-16 horas) y considerable (> 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera la C_{máx} o área bajo la curva (ABC) de Fingolimod. La C_{máx} de Fingolimod fosfato incrementó ligeramente en un 34% pero el ABC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas (< 17%). Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%).

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

Biotransformación

En humanos Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación oxidativa mayoritaria a través de la isoenzima citocromo P450 4F2 y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de

IF-2018-50490834-APN-DEAN/AANM/AT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIAN RIMADA
FARMACEUTICO - M. N. 15555
DIRECTOR TECNICO
APODERADO

Fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

Después de la administración oral de Fingolimod mezclado con C14, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post-administración del total de las sustancias radioetiquetadas, son el mismo Fingolimod (23%), Fingolimod fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%).

Eliminación

La depuración sanguínea de Fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una vida media similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina pero son los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, luego de la administración reiterada de 0,5 mg ó 1,25 mg de Fingolimod una vez al día.

Características en grupos específicos de pacientes

Las farmacocinéticas de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la $C_{máx}$ de Fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la $C_{máx}$ de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de un ensayo de trasplante renal que incluyó 7 niños mayores de 11 años. La comparativa de estos datos con los obtenidos en voluntarios sanos es de relevancia limitada y no se pueden extraer conclusiones válidas en referencia a las propiedades farmacocinéticas de Fingolimod en niños.

IF-2018-50490834-APN-DERMA/ANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16633
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Dosis mayores a 0,5 mg/día no han mostrado beneficios, aunque si una mayor incidencia de eventos adversos. Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescripto.

Se recomienda controlar minuciosamente el pulso y la tensión arterial al menos durante las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, a fin de descartar todo signo o síntoma de bradicardia o de trastorno de la conducción auriculoventricular. Es importante disponer de los medios necesarios para tratar bradicardias sintomáticas. Se recomienda realizar un electrocardiograma a todos los pacientes antes del comienzo del tratamiento y después de las 6 horas de observación. En caso de producirse una bradicardia <40/min luego de la primera administración de Fingolimod, se recomienda en la segunda administración un nuevo control minucioso del pulso y la tensión arterial durante por lo menos 6 horas así como un electrocardiograma a las 6 horas de la toma. En las dosis sucesivas queda a criterio del médico tratante la necesidad de un control estrecho de los parámetros vitales o de un electrocardiograma (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o acetato de glatiramer, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, por ejemplo neutropenia.

Poblaciones especiales***Población de edad avanzada***

Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad.

Insuficiencia renal

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento.

Pacientes diabéticos

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes *mellitus* concomitante. Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños y adolescentes hasta 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

IF-2018-50290834-APN-DE.../ANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M. N. 18886
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

Pacientes inmunocomprometidos, con infecciones activas graves o crónicas, o con antecedentes de trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere tratamiento hospitalario del paciente, o insuficiencia cardíaca clase III/IV) en los últimos 6 meses (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg.

Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.

Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

Procesos cancerígenos activos conocidos.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de **Fibronurina** 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 **Fibronurina**, se debería disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo).

Los efectos de **Fibronurina** sobre el sistema inmunitario (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES") pueden incrementar el riesgo de infecciones (ver "REACCIONES ADVERSAS").

El inicio del tratamiento con **Fibronurina** deberá ser demorado en pacientes con infección severa activa hasta su resolución. 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 "ADVERTENCIAS - Suspensión definitiva del tratamiento").

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

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

IF-2018-30490834-APN-DER#ANM#AT

Página 70 de 225

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16600
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

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

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP es una infección viral oportunista que afecta al cerebro, causada por reactivación del virus JC, que típicamente se presenta en pacientes inmunodeprimidos y que puede ocasionar discapacidad severa o incluso la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una resonancia magnética basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Ante el primer signo o síntoma que sugiera una LMP, se debe suspender Fingolimod y realizar la evaluación diagnóstica adecuada. Los signos en la resonancia magnética pueden aparecer antes que los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o pesadez en las extremidades, trastornos de la visión, alteraciones en el pensamiento, memoria y orientación, que conducen a estados de confusión y alteraciones de la personalidad.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver "REACCIONES ADVERSAS"), en el 0,5% de los pacientes tratados con **Fibronurina** 0,5 mg, principalmente en los primeros 3 ó 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftálmico previo y al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con **Fibronurina** 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 **Fibronurina** 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 oftálmico antes de instaurar la terapia con **Fibronurina**, así como de exámenes periódicos durante la misma.

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

Bradiarritmia

IF-2018-50490834-APN-DEAN/INM/AT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 19688
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

El inicio del tratamiento con **Fibroneurina** se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1). Este efecto post-dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes.

En los pacientes que reciben 0,5 mg de Fingolimod (**Fibroneurina** 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 hipotensión, mareos, cansancio, y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Fingolimod se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre bloqueos auriculoventriculares 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 tipo 1 (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de Fingolimod. Los trastornos de la conducción fueron normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requirieron tratamiento y se resolvieron en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post-comercialización de Fingolimod se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con **Fibroneurina**, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes.

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

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

- Si la frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es < 45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón), o
- Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si el ECG de las 6 horas después de la primera dosis indica un intervalo QTc > 500 ms, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen

IF-2018-50290834-APN-DEAN/ANMMAT

signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, **Fibroneurina** no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz tipo II) o superior, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular. **Fibroneurina** no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o períodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes (ver "CONTRAINDICACIONES"). Antes del tratamiento con **Fibroneurina**, los pacientes con alguna de estas condiciones preexistentes deben realizarse una evaluación cardíaca por un médico adecuadamente capacitado para llevarla a cabo y si son tratados con **Fibroneurina**, deben controlarse hasta el día siguiente con ECG continuo en un centro médico después de la primera dosis.

Dado que el inicio del tratamiento con **Fibroneurina** deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca y, posiblemente, en una prolongación del intervalo QT, pacientes que tienen una prolongación significativa del QT (QTc > 470 ms (mujeres) ó > 450 ms (varones) antes de la dosificación o en la observación de 6 horas, o en situación de riesgo adicional para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT) o en tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT, con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 horas con ECG continuo bajo supervisión médica (ver "INTERACCIONES").

El uso de **Fibroneurina** en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un análisis de riesgo-beneficio.

Si se considera el tratamiento con **Fibroneurina**, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

El Fingolimod 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 (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con **Fibroneurina** produce una disminución de la frecuencia cardíaca, **Fibroneurina** no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con **Fibroneurina** es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (por ej. digoxina). Como el inicio del tratamiento con **Fibroneurina** también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con **Fibroneurina** puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con **Fibroneurina** no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias.

Si se tiene pensado administrar **Fibroneurina**, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento (ver "INTERACCIONES").

IF-2018-50490834-APN-DER/ANM/ANM/OT

Reinicio del tratamiento después de una interrupción

Si se suspende el tratamiento con **Fibronurina** por más de 14 días, después del primer mes de tratamiento, podrían volver a observarse los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular en el reinicio del tratamiento, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) como para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción de un día o más; y durante la tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

Suspensión definitiva del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con **Fibronurina** 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 exposición concomitante al Fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con **Fibronurina** puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

Durante la experiencia post-comercialización, se ha observado en raras ocasiones exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod. Se debe considerar la posibilidad de recurrencia grave de la actividad de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod.

Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con fingolimod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

PRECAUCIONES**Vacunas**

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con **Fibronurina** y hasta dos meses después de la suspensión del mismo. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos (ver "INTERACCIONES").

Función hepática

Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg y el medicamento se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el valor. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de ALAT, apoyando una relación con la droga.

Niveles de transaminasa y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con **Fibronurina**. En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y discontinuarse **Fibronurina** si se confirma una lesión hepática significativa (ver "REACCIONES ADVERSAS - Función hepática"). A pesar de no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con

IF-2018-50290834-APN-DEAM/A#MMMIAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M. N. 16666
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

Fibronurina, debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg, en ensayos clínicos y en la post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. **Fibronurina** debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por **Fibronurina**, la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronurina**, un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá estar disponible para garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) ha sido resuelto.

Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetilfumarato

Fibronurina puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetil fumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se cambia a los pacientes de éstas terapias a **Fibronurina** por los potenciales efectos inmunes aditivos.

Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con **Fibronurina**, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por **Fibronurina**.

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

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

Alemtuzumab

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

Neoplasias cutáneas

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con

IF-2018-50290834-APN-DE/AN/ANM/AT

fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

INTERACCIONES

Drogas que prolongan el intervalo QT

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

Interacciones farmacodinámicas

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

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab o mitoxantrona, por **Fibroneurina** (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES - Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores").

Cuando Fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional en la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con Fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Debido a la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Fibroneurina no debe iniciarse en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que puedan reducir el ritmo cardíaco tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina), agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los efectos potenciales aditivos en la frecuencia cardíaca. Si se considera el tratamiento con Fibroneurina, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Durante el tratamiento con Fibroneurina 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", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Interacciones farmacocinéticas

Fingolimod es eliminado principalmente por el citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que

IF-2018-50490834-APN-DER/MS/ANM/AT

CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de Fingolimod en el caso de fuerte inducción de CYP3A4.

Capacidad de Fingolimod y de fosfato de Fingolimod para inhibir el metabolismo de la medicación concomitante

Los estudios de inhibición in vitro utilizando 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 CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 [Fingolimod solo]). 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 CYP.

Capacidad de Fingolimod y de fosfato de Fingolimod para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de la medicación concomitante

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

Capacidad de Fingolimod y de fosfato de Fingolimod para inhibir el transporte activo de la medicación concomitante

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

Anticonceptivos orales

La administración diaria de 0,5 mg de Fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. La exposición a Fingolimod y a fosfato de Fingolimod concordaba con las registradas en estudios previos. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, pero no cabe esperar que Fingolimod altere la exposición a los mismos.

Ciclosporina

La farmacocinética de Fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estacionario, y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estacionario tampoco se vio alterada por la administración de Fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es improbable que Fingolimod vaya a reducir, o incrementar la depuración de algún fármaco que se elimine principalmente a través del CYP3A4, y que la inhibición de CYP3A4 es improbable que reduzca el aclaramiento de Fingolimod. La inhibición potente de los transportadores P-gp, MRP2 y OATP1B1 no afecta al destino de Fingolimod.

Ketoconazol

IF-2018-30290834-APN-DGAM/ANMM/AT

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) debido a la inhibición de CYP4F2.

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.

Carbamazepina

La coadministración de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario, y una dosis única de 2 mg de Fingolimod, tuvieron un efecto débil en el ABC de Fingolimod y Fingolimod fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce.

Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo rifampicina, fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el ABC de fingolimod y de sus metabolitos. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan.

Análisis farmacocinético poblacional de 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) 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 **Fibroneurina**.

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.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

Debe evitarse el uso de **Fibroneurina** en la gestante o gestante potencial, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

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

IF-2018-50490834-APN-DER/ANMM/ST

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEÚTICO - M. N. 15668
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

momento en que se les diagnosticó el embarazo, pero los datos son demasiado escasos como para sacar conclusiones sobre la inocuidad de **Fibronneurina** durante la gestación.

Parto

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

Lactancia

Fingolimod se excreta por 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 **Fibronneurina** no deben amamantar a sus bebés.

Mujeres en edad de procrear

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**, es necesario disponer del resultado negativo de un test de embarazo y 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 **Fibronneurina**. 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 este período.

Fecundidad

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

Toxicidad en el aparato reproductor masculino

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con **Fibronneurina** ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con **Fibronneurina**, se recomienda observar a los pacientes durante un período de 6 horas (ver "ADVERTENCIAS - Bradiarritmia").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La población para el análisis de seguridad de **Fibronneurina** proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo, y un ensayo clínico de fase III comparativo con activo, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron Fingolimod (en dosis de 0,5 ó 1,25 mg). El estudio D2301 (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). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron Fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios 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 $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. 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 ALAT (2,2%).

IF-2018-50490834-APN-DEAN/A/NM/RT

Las reacciones adversas de Fingolimod del estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón beta-1a, de 1 año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron Fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo, si se toma en consideración la diferente duración de los ensayos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 3 presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

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 ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).



IF-2018-50290854-APN-DRA/ANMAT
MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIAN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16688
DIRECTOR TECNICO
APODERADO.

Tabla 3: resumen tabulado de reacciones adversas

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones			
Gripe	65 (8,4)	89 (11,4)	Muy frecuente
Bronquitis	35 (4,5)	64 (8,2)	Frecuente
Sinusitis	64 (8,3)	85 (10,9)	Muy frecuente
<i>Herpes zóster</i>	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
Tiña versicolor	3 (0,4)	14 (1,8)	Frecuente
Neumonía	1 (0,1)	7 (0,9)	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma basocelular	5 (0,6)	14 (1,8)	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	175 (22,6)	192 (24,5)	Muy frecuente
Mareos	65 (8,4)	69 (8,8)	Frecuente
Migraña	28 (3,6)	45 (5,7)	Frecuente
Síndrome de encefalopatía Posterior reversible (PRES)	0 (0,0)	0 (0,0)	Raro*
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	74 (9,6)	99 (12,6)	Muy frecuente
Trastornos generales afecciones en el sitio de administración			
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	69 (8,9)	78 (10,0)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eccema	15 (1,9)	21 (2,7)	Frecuente
Prurito	17 (2,2)	21 (2,7)	Frecuente
Pruebas complementarias			
Aumento de enzimas hepáticas (elevación de ALAT, CGT, ASAT)	32 (4,1)	119 (15,2)	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	87 (11,3)	96 (12,3)	Muy frecuente
Disnea	54 (7,0)	71 (9,1)	Frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa	19 (2,5)	33 (4,2)	Frecuente
Edema macular	3 (0,4)	4 (0,5)	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	28 (3,6)	63 (8,0)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Leucopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	Frecuente
Linfopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	Frecuente

* No se informó en los ensayos FREEDOMS, ni FREEDOMS II, ni TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición estimada de aproximadamente 10000 pacientes con Fingolimod en todos los ensayos clínicos.

IF-2018-30290834-APN-DGR/ANMM/MS

Experiencia poscomercialización por notificaciones espontáneas y bibliografía científica
 Reacciones de hipersensibilidad incluidos *rash*, urticaria y angioedema, carcinoma basocelular, edema periférico, inversión de la onda T, náuseas, síndrome hemofagocítico.

Infecciones

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, bronquitis, *herpes zóster* y neumonías resultaron más frecuentes en los pacientes que recibieron **Fibronaurina**. Infecciones graves ocurrieron a una tasa del 1,6% en el grupo de Fingolimod 0,5 mg *versus* 1,4% en el grupo placebo.

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

Se han dado casos muy raros de otras infecciones víricas por herpes con desenlace fatal. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con **Fibronaurina**.

Infecciones criptocócicas, incluyendo casos aislados de meningitis criptocócica, se han reportado en la post-comercialización (ver "ADVERTENCIAS").

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod (**Fibronaurina**) 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 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftálmico 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 **Fibronaurina** 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 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").

Bradiarritmia

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 la misma, con una disminución de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 8 latidos por minuto con Fingolimod 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 Fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

IF-2018-50290834-APN-DER/ANM/MS

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
 PABLO SEBASTIÁN RIMADA
 FARMACÉUTICO - M. N. 16036
 DIRECTOR TÉCNICO
 APOSERADO

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 Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg.

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

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

Desde la comercialización de Fingolimod, durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. La co-medicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Fingolimod es dudosa.

Presión arterial

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de Fingolimod se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la presión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5 % de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes del grupo del placebo. En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de **Fibroneurina**.

Función hepática

Un aumento de las enzimas hepáticas (mayormente elevación de ALAT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT 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 1,9% y 0,9%, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron dentro de los 12 primeros meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Fingolimod aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT $\geq 5x$ LSN y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver "PRECAUCIONES").

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

IF-2018-30490834-APN-DBA/17/18/MS

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 19898
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

porcentaje del VEF-1 previsto fue de 2,7% para Fingolimod 0,5 mg y 1,2% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento.

Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios vasculares

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

Linfomas

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

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

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

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán Fingolimod del organismo de forma significativa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 30 Cápsulas duras color amarillo (tapa) y blanco (cuerpo).

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, FIBRONEURINA DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



IF-2018-50490834-ARN-DE-~~XXXXXX~~MMRT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16688
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.317. Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede comunicarse con A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Adm: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO
TE-2018-30290853-APN-DER/ANMAT
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50490834-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37094115-Prospectos, Certificado N°57.317

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 12:56:36 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.09 12:56:39 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Fibroneurina
Fingolimod 0,5 mg
 Cápsulas duras

Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- ☞ Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- ☞ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ☞ Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES FIBRONEURINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA
3. CÓMO TOMAR FIBRONEURINA
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE FIBRONEURINA
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES FIBRONEURINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Fibroneurina

El principio activo de Fibroneurina es Fingolimod.

Para qué se utiliza Fibroneurina

Fibroneurina se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (que cursa con brotes).

Fibroneurina no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de la progresión de las discapacidades físicas debidas a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes o recidivas) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Fibroneurina

IF-2018-30190633-APN-DEAM/ANMAT

Página 1 de 875

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
 PABLO SEBASTIÁN RIMADA
 FARMACEUTICO - M.N. 16686
 DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADO

Fibronneurina ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal, lo cual limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA

No use Fibronneurina si:

- tiene una respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- tiene una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- tiene un cáncer activo.
- tiene problemas graves del hígado.
- es alérgico (hipersensible) a Fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de

Fibronneurina.

Ante cualquiera de los casos mencionados anteriormente, informe a su médico sin tomar **Fibronneurina**.

Informe a su médico antes de tomar Fibronneurina si:

- está tomando medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- tiene un ritmo cardíaco en reposo lento (menos de 55 latidos por minuto), si está tomando medicamentos (por ejemplo beta-bloqueantes) que enlentecen su ritmo cardíaco, si tiene un latido cardíaco irregular o anormal o historia de pérdida de conciencia repentina.
- ha tenido cualquier problema de corazón, ya sean obstrucciones coronarias, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, o inclusive paro cardíaco.
- ha tenido alguna alteración en el electrocardiograma.
- tiene pensado vacunarse.
- nunca ha tenido varicela.
- tiene o ha tenido trastornos u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si tiene diabetes (que puede causarle problemas en los ojos).
- tiene problemas hepáticos.
- tiene la presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos.
- ha tenido un ACV.
- tiene problemas pulmonares graves o "tos del fumador", o problemas en la respiración mientras duerme (apnea).

Ante cualquiera de los casos mencionados anteriormente, informe a su médico antes de tomar **Fibronneurina**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares: al inicio del tratamiento, **Fibronneurina** produce una disminución del ritmo cardíaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardíaco, o su presión arterial pueda descender. Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata. **Fibronneurina** también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardíaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante unas 6 horas después de tomar la primera dosis de **Fibronneurina** para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Lo mismo corresponde si está reanudando el tratamiento tras una pausa de más de dos semanas.

Si tiene latidos irregulares o anómalos o ha sufrido desmayos repentinos en el pasado, su enfermedad puede agravarse momentáneamente al tomar **Fibronneurina**. Ante cualquiera de estos

IF-2018-30490673-APN-DER/INM/MT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M.N. 15523
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

casos, puede que su médico le realice un chequeo del corazón antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**.

Lo mismo se aplica si su ritmo cardíaco fuera bajo (inferior a 55 latidos por minuto) o si está tomando unos medicamentos que se llaman beta-bloqueantes (que enlentecen los latidos del corazón).

Si nunca ha tenido varicela: si no ha tenido varicela, es probable que su médico quiera realizar un chequeo de su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela-zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con **Fibronneurina** sea necesario vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con **Fibronneurina**.

Infecciones: **Fibronneurina** reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con **Fibronneurina** (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), 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 cree que ha contraído una infección o tiene fiebre o tiene síntomas parecidos a la gripe, llame inmediatamente a su médico.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: si usted piensa que su EM está empeorando (siente debilidad progresiva o alteraciones visuales) o si nota cualquier síntoma nuevo como pesadez en las extremidades, confusión y alteraciones de la memoria, comuníquelo a su médico lo antes posible, ya que puede tratarse de una rara afección denominada LMP producida por un virus llamado JC. Este cuadro es serio ya que puede ser muy discapacitante e incluso fatal.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible: se ha reportado raramente un cuadro de dolor de cabeza repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental con trastornos visuales y convulsiones, llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Éste cuadro suele ser reversible aunque puede evolucionar mal. Si se sospecha PRES, el tratamiento con **Fibronneurina** debe suspenderse.

Edema macular: antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección de los ojos (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos 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 le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. **Fibronneurina** 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 **Fibronneurina**.

Si tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con **Fibronneurina**.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión.
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática: si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar **Fibronneurina**. **Fibronneurina** puede interferir los resultados de las pruebas de la función 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 y vómitos sin causa aparente, informe inmediatamente a su médico.

IF-2018-30290673-APN-DERMA/AMMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 18888
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**, informe inmediatamente a su médico.

Durante los primeros doce meses de tratamiento su médico le solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener que interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con el hígado.

Presión arterial alta: como **Fibronneurina** produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle la presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares: **Fibronneurina** tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con «tos del fumador» tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo: el efecto que se espera del tratamiento con **Fibronneurina** es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que hacerse análisis de sangre, informe al médico que está tomando **Fibronneurina**, ya que si no lo hiciera puede que el médico no interprete bien los resultados de los análisis.

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**, su médico confirmará si tiene suficientes glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento con **Fibronneurina**.

Cáncer de piel: En pacientes con EM que han sido tratados con **Fibronneurina** se han notificado casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel, manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (por ejemplo, Lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con **Fibronneurina**, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con **Fibronneurina**. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

Exposición al sol y protección frente al sol: **Fibronneurina** debilita su sistema inmune, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:

- el uso de ropa protectora adecuada.
- la aplicación con regularidad de una crema solar con un índice alto de protección UV.

Ancianos: la experiencia con **Fibronneurina** en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Uso en niños: **Fibronneurina** no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años con EM.

Uso de otros medicamentos: informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente, informe a su médico si está usando:

- Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la EM, como el interferón beta, el acetato de glatiramer, el natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona, teriflunomida o dimetilfumarato. No debe utilizar **Fibronneurina** junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también "QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA - No use Fibronneurina si")
- Corticosteroides. debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune
- Vacunas. Durante el tratamiento con **Fibronneurina** y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este período de tiempo.

IF-2018-50290675-APN-DERMA/AMMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16655
DIRECTOR TECNICO
APODERADO

- Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco (por ejemplo los beta-bloqueantes como el atenolol). El uso de **Fibronneurina** con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**.
- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos, su médico podría descartar el uso de **Fibronneurina** debido a que el efecto en los latidos irregulares del corazón podría intensificarse.
- Otros medicamentos: inhibidores de la proteasa, antifúngicos como el ketoconazol, claritromicina o telitromicina y carbamazepina.

Embarazo y lactancia: antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina** su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Durante el tratamiento con **Fibronneurina** y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe evitar quedarse embarazada debido al riesgo de daño en el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con **Fibronneurina** y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento. Si queda embarazada durante el tratamiento con **Fibronneurina**, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

Durante el tratamiento con **Fibronneurina** no deberá amamantar. **Fibronneurina** pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias: su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **Fibronneurina** pueda tener influencia en su capacidad para conducir vehículos y uso de maquinarias.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de **Fibronneurina**. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. CÓMO TOMAR FIBRONEURINA

El tratamiento con **Fibronneurina** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Fibronneurina** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis es de una cápsula al día. Tome **Fibronneurina** una vez al día con un vaso de agua. Puede tomar **Fibronneurina** con o sin alimentos.

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

No exceda la dosis recomendada.

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta a **Fibronneurina** si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener de esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina**.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con **Fibronneurina**, consulte con su médico.

Si ha tomado más **Fibronneurina** de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Fibronneurina

Si ha olvidado tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo tenía previsto. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Fibronneurina

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

Fibronneurina permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este periodo y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto.

IF-2018-30490675-APN-DERM/AMMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M.N. 18223
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

Después de interrumpir el tratamiento con **Fibronurina** podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento para la EM.

Si debe reanudar el tratamiento con **Fibronurina** tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse. Pregunte a su médico si es necesario que tome la primera cápsula en la consulta o el hospital.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Estos efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, las cuales se describen a continuación:

Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

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

Raros: afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes.

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves.

Frecuentes

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- Sensación de mareo con náuseas, vómitos, diarrea (signos de problemas intestinales).
- Infección por virus del herpes (culebrilla o *herpes zóster*) con síntomas como ampollas, escozor, picazón o dolor alrededor de la boca o los genitales. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picazón y manchas rojas o ampollas en el rostro o el tronco.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.

Poco frecuentes

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

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

Otros efectos adversos

Muy frecuentes

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Tos.
- Aumento de los niveles sanguíneos de una enzima hepática (ALT).

Frecuentes

- Infección por hongos en la piel, cabello o las uñas (tiña o dermatofitosis).
- Mareo.
- Hormigueo o insensibilidad.

IF-2018-50290635-APN-DERMA/ANMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M.N. 12626
Página 6 de 875 TÉCNICO
APODERADO

- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos).
- Debilidad.
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (signos de eccema).
- Pérdida de cabello.
- Picazón.
- Pérdida de peso.
- Dificultad para respirar.
- Depresión.
- Dolor de ojos.
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título "Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves").
- Hipertensión (Fingolimod puede producir un leve aumento de la presión arterial).
- Aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas.
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos).

Poco frecuentes

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

Raros

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE FIBRONEURINA

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.

Mantenga Fibroneurina y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fibroneurina

El principio activo es Fingolimod.

Cada Cápsula dura de Fibroneurina contiene 0,5 mg de Fingolimod (como Fingolimod Clorhidrato). Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio, Amarillo Óxido Férrico, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Aspecto de Fibroneurina y contenido del envase

Las Cápsulas duras de Fibroneurina son de color amarillo (tapa) y blanco (cuerpo) y se presentan en envases conteniendo 28 y 30 Cápsulas duras.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, FIBRONEURINA DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon-Bagó – Orientación a

Synthon - Bagó

Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.317.
Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de
A.N.M.A.T.:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-
333-1234.

Synthon - Bagó

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384
9970/71/72.


MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
H-2018-30290673-APN-DGRM/A-MMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50490675-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37094115-Información para el paciente, Certificado N°57.317.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.09 12:56:20 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.09 12:56:22 -03'00'