SENTIDO DE LECTURA PHARMACODE

480 x 360 mm PANTONE 425 U

BIOSIDUS

BIOMONAR®
Fingolimod 0,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN
BIOMONAR 0,50 mg: Cada cápsula dura contiene 0,50 mg de Fingolimod (equivalente a 0,56 mg de Fingolimod clorhidrato) Excipientes: cloruro de sodio. Componentes de la cápsula: gelatina; agua purificada; dióxido de titanio, E171; óxido de hierro amarillo, E172; lauril sulfato de sodio; goma laca glaseada (Shellac glaze) 45% (20% esterilizado) en etanol, E904; alcohol isopropílico; óxido de hierro negro, E172; alcohol N-butílico; propilenglicol, E1520; hidróxido de amonio 28%, E527.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente inmunomodulador selectivo
CÓDIGO ATC: L04AA27

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Clasificación terapéutica ATC
Agente inmunomodulador selectivo

Mecanismo de acción:
Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por acción de la enzima esfingosina quinasa convirtiéndolo en el metabolito activo Fingolimod fosfato.

Fingolimod presenta un mecanismo de acción dual. Fingolimod fosfato, en concentraciones bajas, del orden de los nanomoles, se une a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina 1- fosfato (receptor S1P) presentes en los linfocitos y a los receptores S1P 1, 3 y 5 presentes en las neuronas del sistema nervioso central (SNC), ya que posee la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica. En los linfocitos, al actuar como un antagonista funcional del receptor S1PR, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para abandonar los ganglios linfáticos, provocando una redistribución de los linfocitos y no su depleción. La redistribución de linfocitos provoca una disminución del infiltrado de los linfocitos patógenos en el SNC (incluyendo las células proinflamatorias Th17) que provocan inflamación y lesión del SNC.

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

Farmacodinamia
Efectos sobre el sistema inmunitario
Tras la primera dosis de 0.5 mg de Fingolimod puede observarse una disminución del recuento linfocitario aproximado al 75% del basal luego de 4 a 6 horas de la administración. El descenso continúa durante dos semanas cuando se administra diariamente, llegando a un 30% del valor inicial (alrededor de 500 células/µl, pudiendo llegar a 200 células/µl ocasionalmente. Fingolimod afecta los linfocitos T y B que circulan por los órganos linfoides, encargándose de la inmunovigilancia periférica. El recuento de linfocitos periféricos aumenta al suspender Fingolimod, volviendo a los valores basales al cabo de 1 o 2 meses. Cuando se administra Fingolimod crónicamente, disminuye el recuento de neutrófilos a un 80% del valor basal.

Efectos sobre la frecuencia y ritmo cardíaco
Al iniciar el tratamiento con Fingolimod puede observarse una disminución de la frecuencia cardíaca que se manifiesta fundamentalmente en el primer día de administración. La frecuencia cardíaca vuelve a los valores basales generalmente al cabo de un mes de tratamiento.
Se ha observado un aumento de extrasístoles auriculares, pero no se observó aumento de aleteo auricular u otras arritmias.
No se ha registrado que afecte las respuestas fisiológicas como al ejercicio o a las variaciones diurnas de la frecuencia cardíaca. Tampoco se observó que afecte el gasto cardíaco. La disminución de la frecuencia cardíaca puede revertirse con fármacos beta agonistas o anticolinérgicos (isoproterenol, salmeterol, atropina).

Potencial prolongación del intervalo QT
No se observó en los pacientes tratados una prolongación clínicamente importante del intervalo QT. En un estudio farmacológico con dosis de Fingolimod de 1.25 a 2.5 mg se observó una prolongación del intervalo QTc que fue inferior o igual a 13 milisegundos.

Efecto sobre la función pulmonar
Se ha reportado, con dosis única de Fingolimod 10 veces superior a la recomendada, un aumento transitorio de la resistencia de las vías aéreas, consistente en una disminución del FEV_1 y de la capacidad vital forzada, manteniéndose la respuesta a los beta agonistas inhalatorios.

Farmacocinética:
ABSORCIÓN:
Fingolimod se adsorbe lentamente (Tmáx de 6 a 12 horas) y casi totalmente (85% de absorción gastrointestinal), calculado según la cantidad de radiactividad eliminada por orina y la cantidad de metabolitos fecales). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%).
Los alimentos no alteran la Cmáx ni el área bajo la curva (AUC) del Fingolimod ni de su metabolito activo, Fingolimod fosfato. Por lo tanto, Biomonar puede administrarse independientemente del horario de las comidas (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Con la administración de una dosis diaria, las concentraciones plasmáticas estacionarias se alcanzan en 1 o 2 meses, llegando éstas a ser casi 10 veces mayores que las correspondientes a la dosis inicial.
Se observa un aumento de la concentración plasmática de Fingolimod que es proporcional a la dosis administrada de 0, 5 mg ó 1, 25 mg diarios, a dosis múltiples en pacientes adultos.

DISTRIBUCIÓN:
Fingolimod se distribuye ampliamente en glóbulos rojos (fracción en células sanguíneas 86%). La absorción de su metabolito Fingolimod fosfato en células sanguíneas es menor (< 17 %).
Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos. Su volumen de distribución es, aproximadamente, de 1200 ± 260 litros. Atraviesa la barrera hematoencefálica y se ha observado una alta concentración en el líquido seminal de varones enfermos.
Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen altamente a proteínas (> 99,7 %).
La insuficiencia renal o hepática no altera su capacidad de unión a las proteínas plasmáticas.

BIOTRANSFORMACIÓN:
Fingolimod se metaboliza por fosforilación y por vía oxidativa mediante la enzima CYP4F2 y otras isoenzimas probablemente, formándose metabolitos derivados inactivos farmacológicamente.

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal:
La insuficiencia renal severa aumenta la concentración de Fingolimod en un 43% (AUC) y de su metabolito principal en un 14%. La vida media de eliminación permanece inalterada, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos casos.

Insuficiencia hepática:
La farmacocinética de Fingolimod administrado en dosis únicas (de 1 ó 5 mg) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (Child-Pugh clase A, B y C), no provocó cambios en la Cmáx de Fingolimod, aunque sí un aumento del AUC en un 12%, un 44% y un 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50% en la insuficiencia hepática moderada y severa.
Si bien la insuficiencia hepática produce cambios en la metabolización de Fingolimod y de su metabolito, su magnitud sugiere que no es necesario modificar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B). Fingolimod deberá usarse con precaución en los pacientes que padezcan de insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Personas de edad avanzada, raza y género
Debido a que la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, y si bien la eliminación del fármaco y estudios farmacocinéticos poblacionales indican que no sería necesario un ajuste de dosis, se deberá utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años de edad.
No se han reportado cambios en las características farmacológicas de Fingolimod en diferentes grupos étnicos.

Población pediátrica
La concentración plasmática de Fingolimod es similar en pacientes adultos a la que se observa en pacientes pediátricos. Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad.

Pacientes diabéticos
El tratamiento con Fingolimod deberá utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus, debido al mayor riesgo de edema macular (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada de Fingolimod en adultos es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.
Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos.

Ajustes de dosis
Al cambiar la dosis de Fingolimod de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día, se recomienda repetir las observaciones recomendadas tras la administración de la primera dosis. (Ver monitoreo de primera dosis).

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

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

CONTRAINDICACIONES
- Pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV.
- Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.
- Intervalo QTc ≥500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- Hipersensibilidad conocida a Fingolimod, o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Infecciones
Riesgo de infecciones
Fingolimod produce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos al 20 o 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides.
Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod se deberá contar con un análisis de sangre completo reciente (es decir dentro de los seis meses o después de la discontinuación del tratamiento previo).
Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con Fingolimod si un paciente desarrolla una infección seria, reevaluando los riesgos y beneficios antes de reiniciar el tratamiento. El inicio del tratamiento con Fingolimod deberá ser demorado en pacientes con infecciones activas severas o crónicas hasta su resolución. Se deberán realizar diagnósticos y terapéuticas adecuados en los pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Debido a que la eliminación de Fingolimod puede tardar hasta dos meses después de la discontinuación definitiva del tratamiento, se deberá continuar el monitoreo para detectar signos de infección durante dicho período (véase "Discontinuación definitiva del tratamiento"). Se deberá instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a un médico.
En los estudios sobre esclerosis múltiple controlados con placebo, la tasa global de infecciones (72%) fue semejante a la del placebo. Pero los casos de bronquitis, herpes zóster, gripe, sinusitis y neumonía fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Fingolimod. Las infecciones serias ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo tratado con Fingolimod 0,5 mg comparado con 1,6% en el grupo tratado con placebo.

Infecciones virales por herpes
La tasa de infección herpética fue del 9% en pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y del 7% en el grupo tratado con placebo. De los tratados con Fingolimod, dos pacientes fallecieron por infecciones herpéticas durante el estudio clínico. Un fallecimiento fue causado por el virus del herpes zóster primario diseminado y el otro caso por encefalopatía del virus del herpes simple. En ambos casos los pacientes tomaban dosis de 1,25 mg de Fingolimod (dosis mayor a la recomendada de 0,50 mg) y altas dosis de corticosteroides para tratar una recidiva de esclerosis múltiple.
Durante la comercialización, se han informado eventos serios potencialmente fatales de infecciones diseminadas por varicela-zóster y herpes simplex, incluyendo casos de encefalitis y falla multiorgánica, en pacientes tratados con Fingolimod de 0,5 mg. Uno de estos eventos fue fatal. Incluyen infecciones herpéticas diseminadas en el diagnóstico diferencial de pacientes que están recibiendo Fingolimod y presentan una recidiva atípica de esclerosis múltiple o falla multiorgánica.

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

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras.
En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron Fingolimod no recibieron ningún tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides, o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Es probable que el uso concomitante de Fingolimod con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión (véase Interacciones medicamentosas).
Al sustituir con Fingolimod a los medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores, se deberá considerar la duración de sus efectos y el modo de acción a fin de evitar efectos inmunosupresores aditivos involuntarios.
Se debe instruir a los pacientes que reciben Fingolimod para que informen los síntomas de infecciones a sus médicos. Si el paciente contrae una infección severa, se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Fingolimod y antes de reanudarlo, evaluar los riesgos y los beneficios de su administración.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Posteriormente a la comercialización se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (véase "REACCIONES ADVERSAS"). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC que normalmente sólo se produce en los pacientes inmunocomprometidos, que generalmente puede ser fatal o causar una discapacidad severa. Ha habido casos de LMP tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. Se han reportado casos de LMP en pacientes que ya habían sido tratados con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. Un paciente desarrolló LMP luego de tomar Fingolimod durante 2,5 años y otro tras 4 años de tratamiento. El diagnóstico de LMP se basó en lo hallado en estudios de resonancia magnética y en la detección del ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de signos clínicos o síntomas específicos de LMP. Estos pacientes no presentaban afecciones sistémicas con una función comprometida del sistema inmunitario y no habían sido previamente tratados con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. Los pacientes tampoco habían tomado medicamentos inmunomoduladores ni inmunosupresores en forma concomitante.
Los médicos deberán estar atentos a los síntomas o hallazgos clínicos de la resonancia magnética que pueden ser indicativos de LMP. Los signos de LMP pueden ser evidentes en la MRI antes de que se desarrollen los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan de días a semanas, e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, visión distorsionada y cambios en el pensamiento, memoria y orientación llevando a confusión y cambios de personalidad. Si se sospecha de LMP, el tratamiento deberá interrumpirse hasta que la sospecha se haya excluido.

Edema macular
Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se deberá realizar un examen de fondo de ojos que incluya la mácula en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento ya que se reportó aumento en el riesgo de edema macular dependiente de la dosis con Fingolimod.
El edema macular con o sin síntomas visuales (véase "REACCIONES ADVERSAS") ha sido informado en el 1,5% (11/799) de los pacientes tratados con Fingolimod 1,25 mg, en el 0,5% (4/783) de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg y en el 0,4% (3/773) de los pacientes tratados con placebo, que ocurre predominantemente en los 3-4 primeros meses de la terapia. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen visual previo y al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Fingolimod los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula. Estos estudios clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular.
Los síntomas de edema macular incluyeron visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen visual de rutina detectó la presencia de edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales. El edema macular se resolvió, generalmente, en forma parcial o total, con o sin tratamiento, después de discontinuar el medicamento. Algunos pacientes tuvieron pérdida de la agudeza visual residual incluso después de la resolución del edema macular. También se han informado casos de edema macular fuera del ámbito de los estudios clínicos, generalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.
No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con edemas maculares. Esa decisión debe tomarse después de considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente. No se ha evaluó el riesgo de recidiva tras una segunda administración de Fingolimod.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus
Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. La incidencia de edema macular es también mayor en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. En la experiencia de estudios clínicos, la tasa de edema macular fue aproximadamente del 20% en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis frente al 0,6% en aquéllos sin antecedentes de uveítis. No se conoce la frecuencia de uveítis en pacientes afectados con esclerosis múltiple y diabetes mellitus en forma concomitante. A los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis se les debe realizar un examen oftalmológico previo y a los 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento con Fingolimod, realizando exámenes periódicos durante el tratamiento.

Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares
Teniendo en cuenta el riesgo de bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, los pacientes deben ser controlados durante el inicio del tratamiento, especialmente en la primera dosis.
Reducción de la frecuencia cardíaca
El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza alrededor de una hora después de administrar la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas en el primer día, usualmente retorna al valor inicial dentro de las 8 a 10 horas posteriores a la dosis. La variación fisiológica diurna genera un segundo período de disminución de la frecuencia cardiaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes la disminución de la frecuencia cardíaca en el segundo período es más pronunciada que la observada en las primeras 6 horas. En los pacientes que reciben 0,5 mg de Fingolimod, el pulso desciende, en promedio, 8 latidos por minuto. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en adultos, e inferior a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos.
Se registraron bradicardias sintomáticas en un 0,6% de los pacientes que recibieron 0.5 mg de Fingolimod y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. Los síntomas fueron leves o moderados, e incluyeron hipotensión, mareos, fatiga, y/o palpitaciones, y/o dolor de pecho, y se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.
Durante el día de la segunda dosis puede ocurrir nuevamente una disminución de la frecuencia cardiaca, pero menor a la disminución observada luego de la primera dosis. Con dosis continuas, la frecuencia cardíaca regresa a los valores iniciales después de un mes de tratamiento crónico.

Bloqueos auriculoventriculares
El inicio del tratamiento con Fingolimod ha sido asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular. En estudios clínicos se produjo bloqueo AV de primer grado después de la primera dosis en el 4,7% de los pacientes tratados con Fingolimod y en el 1,6% de los tratados con placebo. En estudios donde se utilizó control con Holter de 24 horas, se reportó bloqueo AV de segundo grado (bloqueo AV 2:1) en 4% de los tratados con Fingolimod (5 pacientes durante las primeras 6 horas y 2 pacientes en las 12 horas posteriores) versus el 2% con placebo.
Las alteraciones de la conducción auriculoventricular normalmente son transitorias, asintomáticas y se resuelven dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, pero ocasionalmente se requiere tratamiento con atropina o isoproterenol.

Experiencia posterior a la comercialización
Durante la comercialización, se han reportado bloqueos AV de tercer grado y bloqueos AV con escape nodal dentro de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de Fingolimod. Durante las 24 horas posteriores a la administración de la dosis, se han descrito eventos aislados de asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. Estos eventos ocurrieron con administración concomitante de medicamentos y/o enfermedades preexistentes, por lo que su relación con Fingolimod es incierta. También se reportaron casos de síncope después de la primera dosis de Fingolimod.
Por ello al iniciar el tratamiento con Fingolimod se debe controlar el pulso y la presión arterial cada hora durante las primeras 6 horas, con control electrocardiográfico previo y posterior al período de control, teniendo en cuenta las recomendaciones listadas bajo "Contraindicaciones".
En caso de aparecer bradiarritmias sintomáticas, deberá realizarse el tratamiento adecuado y mantener al paciente en observación hasta la total desaparición de la sintomatología. Si el paciente hubiera requerido tratamiento farmacológico, se deberá continuar el control nocturno en un centro adecuado. Durante la administración de la segunda dosis se repetirán las mismas precauciones que en la primera dosis.
Estas precauciones deben tomarse asimismo en el caso de subir la dosis de 0.25 a 0.5 mg.

Las siguientes condiciones clínicas requieren controles adicionales hasta su resolución:
- La frecuencia cardíaca, 6 horas después de administrar la dosis, es <45 latidos por minuto en adultos, < 55 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de 10 a <12 años de edad;
- La frecuencia cardíaca continúa con un valor mínimo desde el inicio de la primera dosis, indicando que aún puede aparecer un efecto mayor en la conducción eléctrica cardíaca;
- El ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor;
- Si el ECG de las 6 horas después de administrar la primera dosis indica un intervalo QTc ≥500 mseg, habrá que monitorear al paciente durante la noche.

Reinicio del tratamiento después de la discontinuación
Si se suspende el tratamiento con Fingolimod por más de 14 días después del primer mes de tratamiento, al reiniciar el tratamiento se podrían repetir los efectos iniciales sobre la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. Por ello deben repetirse las precauciones tomadas con la primera dosis. Si se hubiera interrumpido el tratamiento por un día dentro de los primeros 14 días de tratamiento, deben tomarse asimismo las precauciones de primera dosis. Lo mismo aplica si se abandona el tratamiento durante 7 días entre la tercera y cuarta semana de iniciado el tratamiento.

Discontinuación definitiva del tratamiento
En caso de decidir suspender el tratamiento con Fingolimod en forma definitiva, recordar que Fingolimod ejerce sus efectos hasta dos meses después de la interrupción. El recuento linfocitario suele recuperarse luego de 1 a 2 meses.
Si se inicia inmediatamente después de suspender Fingolimod con otro tratamiento con efecto depresor sobre el sistema inmunitario, puede producirse un efecto aditivo inmunosupresor, por lo que se debe tener prudencia y realizar los controles adecuados.

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

Función hepática
Se han comunicado aumento de enzimas hepáticas como ALT durante el tratamiento con Fingolimod, superando 3 veces el valor máximo normal en un 8% de los pacientes. En casos que la elevación supero 5 veces el valor normal, se indicó suspender el tratamiento (conducta habitual para evitar el riesgo de daño hepático). Se debe contar con los valores basales de las enzimas hepáticas (de los últimos 6 meses), antes de iniciar el tratamiento. Si apareciera sintomatología sugestiva de compromiso hepático (náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura) durante el tratamiento, deberán medirse las enzimas hepáticas y suspender la administración de Fingolimod si se confirma la lesión hepática significativa, dado que la disponibilidad de Fingolimod aumenta, con el consiguiente riesgo de aumento de las reacciones adversas indeseadas, por lo que deberá controlarse a los pacientes. Deberá tenerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática previa.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Se han reportado casos raros de encefalopatía posterior reversible (PRES) con dosis de 0,5 mg, en estudios clínicos y en el contexto posterior a la comercialización. Los síntomas de PRES incluyeron 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. Fingolimod debe suspenderse si se sospecha un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
Si se sustituyen otras terapias modificadoras de la enfermedad con Fingolimod, debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos, por lo que se aconseja realizar un análisis de sangre completo para asegurar que no existen riesgos (por ejemplo citopenias).

Interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato
Generalmente puede iniciarse el tratamiento con Fingolimod tras la discontinuación de estos tratamientos en forma inmediata.

Natalizumab y teriflunomida
Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se les sustituye a los pacientes estas terapias por Fingolimod por los potenciales efectos inmunes aditivos. Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para iniciar la terapia con Fingolimod, evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por Fingolimod.
La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses después de la discontinuación.

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

Alemtuzumab
De acuerdo a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descriptos en el prospecto de este producto, no se recomienda la sustitución con Fingolimod a menos que los beneficios del tratamiento con éste, supere los riesgos para cada paciente individualmente.

Carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas
Han sido informadas neoplasias cutáneas como carcinoma de células basales (BCC) y otras, en pacientes que recibiendo Fingolimod (véase "REACCIONES ADVERSAS"). Por ello, se justifica la vigilancia del BCC y de otras neoplasias cutáneas.

Monitoreo de la primera dosis
Al comenzar el tratamiento con Fingolimod se observa una disminución en la frecuencia cardíaca (véase Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). La disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de la hora, siendo máximo aproximadamente a las 6 horas, aunque también puede observarse hasta 24 horas después de administrarse la primera dosis en algunos pacientes. La primera dosis de Fingolimod deberá administrarse en un lugar con recursos para atender adecuadamente la bradicardia sintomática en caso de presentarse. Se deberá observar a todos los pacientes durante un período de 6 horas después de administrar la primera dosis, con el control del pulso y de la presión arterial cada hora, para controlar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES", "Bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares").
Se deberá extender el período de observación hasta la resolución de las siguientes situaciones:
- La frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es menor de 45 latidos por minuto.
- La frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la primera dosis no ha descendido (sugiriendo que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón).
- El ECG realizado 6 horas después de administrar la dosis muestra una nueva aparición de un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o superior.

Puede persistir un efecto moderado sobre la frecuencia cardíaca de 2 a 4 semanas luego de iniciar el tratamiento. Posteriormente la frecuencia cardíaca retorna a los valores iniciales. Los médicos deberán permanecer en alerta ante la notificación de síntomas cardíacos.
Al cambiar la dosis de Fingolimod de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día, se recomienda repetir las observaciones recomendadas tras la administración de la primera dosis.

Si se están realizando cambios desde otras terapias modificadoras de la enfermedad, como en casos de tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores, de producirse bradiarritmia sintomática con posterioridad a la dosis, se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.
En el caso de haberse requerido una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se deberá realizar un monitoreo nocturno en un centro médico y después de administrar la segunda dosis de Fingolimod se deberá repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se deberá realizar un examen visual (véase "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" - "Infecciones" y "Edema macular")
Los pacientes con algunas condiciones cardiovasculares preexistentes (por ejemplo, enfermedad isquémica del corazón, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinusal) pueden tener mala tolerancia a la bradicardia inducida por Fingolimod o experimentar alteraciones serias del ritmo cardíaco después de recibir la primera dosis. Antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deberán someterse a una evaluación cardíaca por un médico debidamente capacitado para realizar dicha evaluación y, si se tratan con Fingolimod, deberán monitorearse con ECG continuo durante la noche en un centro médico después de recibir la primera dosis. Fingolimod está contraindicado en los pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de Clase III/IV (véase Contraindicaciones).
Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución en la frecuencia cardiaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con un intervalo QTc prolongado (>450 mseg para los hombres, >470 mseg para las mujeres) antes de la dosificación o durante el período de observación de 6 horas, o con un riesgo adicional de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de QT largo congénito), o que reciben terapia concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deberán ser monitoreados con ECG continuo durante la noche en un centro médico (véase Interacciones medicamentosas).
La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo o digoxina). Como el inicio del tratamiento con Fingolimod también está asociado a una disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichos medicamentos al inicio de la terapia con Fingolimod puede asociarse a una bradicardia severa o bloqueo cardíaco. La posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular deberá ser evaluada por el médico que prescribe estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Los pacientes que no pueden cambiar de medicamento deberán monitorearse con ECG continuos durante la noche después de recibir la primera dosis (véase Interacciones medicamentosas).

Reinicio después de la discontinuación del tratamiento
Si se discontinúa el tratamiento con Fingolimod 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 al momento de reiniciar el tratamiento con Fingolimod, por lo cual deben tomarse las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que las utilizadas para la dosis inicial. Dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por un día o más, y durante la tercera y cuarta semana, se recomienda implementar los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

REACCIONES ADVERSAS
Como resultado de estudios clínicos en pacientes con esclerosis múltiple se reportaron eventos adversos serios que consistieron en: infecciones, edema macular, bradicardia o bloqueos auriculoventriculares al comenzar el tratamiento.
Los eventos adversos más frecuentes fueron (≥10%): cefalea, influenza, diarrea, dolor de espalda, elevación de enzimas hepáticas (por esta causa, el 3.8% de los pacientes debió suspender el tratamiento) y tos.
Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos fase III comparados con placebo, realizados durante el desarrollo del producto original. En el estudio FREEDOMS que tuvo dos años de duración, y en el estudio FREEDOMS II se incluyeron 2431 pacientes que recibieron Fingolimod 0.5 mg ó 1,25 mg diarios. Otro estudio llamado TRANSFORMS comparó Fingolimod con interferón beta 1a durante 1 año en 849 pacientes con esclerosis múltiple, con el que se obtuvo similar perfil de efectos secundarios.

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

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

Clase de órganos Alteraciones	Placebo %	Fingolimod %	Categoría de la frecuencia
Infecciones			
Influenza	8.4	11.4	Muy frecuente
Sinusitis	8.3	10.9	Muy frecuente
Bronquitis	4.5	8.2	Frecuente
Herpes zoster (VVZ)	0.9	2.0	Frecuente
Tiña versicolor	0.4	1.8	Frecuente
Neumonía	0.1	0.9	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células basales	0.6	1.8	Frecuente
Melanoma	0.1	0.1	Poco frecuente**
Sarcoma de Kaposi	0	0	Muy raro**
Alteraciones cardíacas			
Bradicardia	0.9	2.6	Frecuente
Trastornos del Sistema Nervioso			
Dolor de cabeza	22.6	24.5	Muy frecuente
Mareos	8.4	8.8	Frecuente
Migraña	3.6	5.7	Frecuente
Convulsión	0.3	0.9	Poco frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	0.0	0.0	Raro*
Alteraciones gastrointestinales			
Diarrea	9.6	12.6	Muy frecuente
Generales y del sitio de administración			
Astenia	0.8	1.9	Frecuente
Tejido conectivo y musculoesquelético			
Dolor de espalda	8.9	10.0	Muy frecuente
Tejido celular subcutáneo y piel			
Eczema	1.9	2.7	Frecuente
Prurito	2.2	2.7	Frecuente
Estudios de laboratorio			
Aumento de enzimas hepáticas (aumento de ALAT, ASAT, CGT)	4.1	15.2	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	0.9	2.0	Frecuente
Alteraciones mediastinales, torácicas y respiratorias			
Tos	11.3	12.3	Muy frecuente
Disnea	7.0	9.1	Frecuente
Alteraciones oculares			
Visión borrosa	2.5	4.2	Frecuente
Edema macular	0.4	0.5	Poco frecuente
Alteraciones vasculares			
Hipertensión	3.6	8.0	Frecuente
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático			
Leucopenia	0.3	6.8	Frecuente
Linfopenia	0.1	2.2	Frecuente

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

Infecciones:
Hubo un 2% de infecciones serias, con mayor frecuencia diagnosticadas como bronquitis y neumonías. Hubo eventos fatales en muy raros casos, en pacientes que consumían corticoides por más de 5 días debido a recaída de EM.
Hubo muy raros casos de infecciones virales con desenlace fatal, uno de ellos con infección herpética diseminada. (Ver precauciones y advertencias)
Edema macular:
Se observó en 0.4% de los pacientes dentro de los 3-4 primeros meses de tratamiento. (Ver precauciones y advertencias)
Hallazgos ECG:
Prolongación del intervalo PR, del QTc y disminución de la frecuencia cardíaca (Ver Precauciones y advertencias, Interacciones, Intervalo QT)
Bradiarritmia:
Se observa al comienzo del tratamiento una disminución reversible de la frecuencia cardíaca y eventual retraso en la conducción AV. (Ver Precauciones y advertencias, Interacciones y Farmacología clínica).
La bradicardia reportada con frecuencia más baja fue de disminución promedio de 8 latidos por minuto, luego de 6 horas de la dosis. Algunos pacientes experimentan bradicardia sintomática con síntomas leves o moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones, molestias o dolor torácico, que desaparecieron dentro de las 24 horas. La frecuencia cardíaca retornó a los valores basales al cabo de 1 mes de la dosis crónica.
Hubo reportes aislados de bloqueo AV completo durante el período de observación de 6 horas tras la primera dosis. En el periodo de comercialización se han reportado casos aislados de asistolia transitoria y muerte dentro de las 24 horas de la primera dosis donde no se pudo excluir la relación posible con Fingolimod.
La mayoría de los casos presentaron conducciones anormales transitorias y asintomáticas sin requerir intervención, pero un paciente recibió tratamiento con isoprenalina (isoproterenol) debido a un bloqueo AV de segundo grado asintomático.
Presión Sanguínea
Se han reportado casos de hipotensión durante el periodo observacional de la primera dosis. La administración crónica se ha asociado a un incremento de la presión arterial.
Eventos vasculares
Durante el período de comercialización se reportaron casos raros de ACV isquémico y hemorrágico, cuya relación con Fingolimod fue incierta.
Neoplasias:
En el período de comercialización se han reportado linfomas y neoplasias cutáneas.
De pools de datos de estudios clínicos, se reportó 1.8% de pacientes con carcinoma de células basales, con frecuencia de 0.6% en los grupos placebo.
Se han reportado melanomas en el periodo de comercialización en raros casos, habiéndose reportado un caso de sarcoma de Kaposi en un paciente.
Asimismo, en el periodo de comercialización se han reportado casos de linfoma que incluyeron linfomas de células T y B. También se reportaron casos de linfoma T cutáneo (micosis fungoides).
Sistema Respiratorio:
Se han reportado casos de prolongación del FEV_1 y 7.1% de los pacientes reportó disnea.
Convulsiones:
Los casos de convulsiones fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Fingolimod (0.9%) que en los que recibieron placebo control (0.3%).

Reacciones adversas reportadas durante la comercialización:
Alteraciones cardíacas: casos aislados de bloqueo AV transitorio durante el periodo de observación de 6 horas tras la primera dosis. También se notificaron casos aislados de asistolia transitoria y muerte inexplicable en el periodo de 24 horas posterior a la primera dosis.
Infecciones e infestaciones:
Se ha reportado un caso fatal de síndrome de hemofagocitosis en un paciente con infección. Este síndrome es raro y se ha descripto en pacientes con EM, relacionado con infecciones.
Se comunicaron casos de infecciones oportunistas virales (VZV, JCV), fúngicas (meningitis criptocóccica), y bacterianas (mycobacterium atípico). (Ver precauciones y advertencias)
Alteraciones del sistema inmune:
Reacciones de hipersensibilidad, *rash*, urticaria, angioedema al iniciar el tratamiento.
Alteraciones gastrointestinales:
Náuseas.
Hematológicas:
Trombocitopenia.
Alteraciones del tejido conectivo y musculoesquelético:
Mialgia, artralgia.
Hallazgos de laboratorio químico y hematológico:
Se ha reportado aumento de enzimas hepáticas (generalmente ALT) en pacientes con esclerosis múltiple. En pacientes tratados con Fingolimod se observaron elevaciones de ALT que superaron 5 veces el límite máximo normal en 1.9% de los pacientes tras 6 a 9 meses del comienzo del tratamiento. El retorno a valores normales ocurrió dentro de los 2 meses de suspender el tratamiento con Fingolimod. En dos pacientes en los que se continuó el tratamiento los valores bajaron dentro de los 5 meses siguientes.
Colesterol y triglicéridos:
En un estudio clínico se comunicó incremento de colesterol (>6.21 nmol/L) en 39.6% de los pacientes, comparado con 31.9% de los pacientes en el grupo placebo; y de triglicéridos (>3.39 mmol/L) en 13.7% de los pacientes, comparado con 7.5% en los que recibieron placebo.

INTERACCIONES:
Medicamentos que prolongan el intervalo QT
Las posibles interacciones de Fingolimod con medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) no han sido estudiadas. El uso de estos medicamentos en pacientes con bradicardia ha sido relacionado a casos de *torsades de pointes*. Si debiera comenzarse el tratamiento con Fingolimod en estos casos deberán controlarse los pacientes mediante monitoreo electrocardiográfico continuado durante la noche, en un centro adecuado.

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

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

Medicamentos que retardan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes o diltiazem)
Debe tenerse cuidado en pacientes que reciben tratamientos concomitantes con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca, como diltiazem o verapamilo, digoxina o ivabradina), teniendo en cuenta que el comienzo del tratamiento con Fingolimod disminuye la frecuencia cardíaca, lo que podría provocar una bradicardia severa o un bloqueo auriculoventricular.
En estos casos es conveniente una consulta cardiológica o un monitoreo adecuado por el riesgo de estas interacciones, incluyendo el monitoreo continuo durante las 24 horas después de administrarse la primera dosis.

Capacidad de Fingolimod y de Fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de medicamentos concomitantes:
Fingolimod se elimina principalmente a través del citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente de otras isoenzimas CYP4F. Los estudios *in vitro* en hepatocitos indicaron que CYP3A4 pueden contribuir al metabolismo de Fingolimod en el caso de una fuerte inducción de las enzimas CYP3A4.

Otros estudios *in vitro* de inhibición que utilizan microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que Fingolimod y Fingolimod-fosfato tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 [Fingolimod solo]). Así pues, es poco probable que Fingolimod y Fingolimod-fosfato reduzcan la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del CYP.

Capacidad de Fingolimod y Fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo y/o el metabolismo de medicamentos concomitantes:
Estudios *in vitro* permitieron examinar el potencial del Fingolimod para inducir el mRNA del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no indujo el mRNA, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP y ni de la ABCB1 con respecto al control de vehículo. De modo que no cabe esperar ninguna inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP o de la ABCB1 (P- gp) por parte de Fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos *in vitro* no proporcionaron indicios de inducción de CYP por parte de Fingolimod-fosfato.

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

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

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

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

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

Carbamazepina
La administración concomitante de carbamazepina (un inductor fuerte de la enzima CYP450) 600 mg dos veces al día en el estado estacionario, y una dosis única de 2 mg de Fingolimod, tuvieron un efecto débil en el AUC de Fingolimod y de Fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40% aproximadamente. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.
Otros inductores fuertes de la enzima CYP450, por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital y la hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de Fingolimod-fosfato. Se desconoce el impacto clínico de esta potencial disminución.

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas
No se observó que fluoxetina y paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de Fingolimod o de Fingolimod-fosfato.
Las siguientes sustancias carecieron de efectos clínicamente importantes (≤20%) sobre las concentraciones de Fingolimod o de Fingolimod-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoides y anticonceptivos orales.

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

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad
Estudios toxicológicos preclínicos en roedores, perros y monos, mostraron afectación del tejido linfoide principalmente. A nivel cardíaco se encontró efecto cronotrópico negativo e hipertensión. No se observó carcinogénesis en estudios de dos años de duración en ratas con dosis mayores a 50 veces al AUC utilizada en humanos. En ratones se observaron linfomas malignos con dosis 6 veces superiores al AUC en humanos. En células V79 indujo poliploidía en concentraciones de 3.7 ug/ml. No se observó mutagénesis en prueba de Ames ni clastogénesis en pruebas de micronúcleos in vivo en ratones y ratas.
No afectó la espermatogénesis ni la fertilidad en ratas con hasta 10 mg/Kg (150 veces superior al AUC en humano con la dosis diaria de 0,5 mg).
Fingolimod se excreta en la leche materna de los animales y atraviesa la barrera placentaria.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción/ Embarazo
Estudios en ratas mostraron teratogénesis con dosis correspondientes al doble de exposición que en el ser humano tratado con 0.5 mg. En animales se observaron efectos tóxicos reproductivos como pérdidas fetales, tronco arterioso persistente y comunicación interventricular lo que se atribuye a la acción de Fingolimod sobre el receptor de esfingosina-1-fosfato que participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis.
Debe evitarse el uso de Fingolimod en la mujer embarazada o que pueda quedar embarazada salvo que el presunto beneficio supere los riesgos para el feto.
A las mujeres en edad fértil se les debe informar del riesgo serio para el feto y la necesidad de adoptar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Después del tratamiento, el riesgo puede persistir durante hasta 2 meses hasta la eliminación de Fingolimod del organismo, por lo que los métodos anticonceptivos deben prolongarse durante este período.

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

Lactancia
Dado que en animales Fingolimod se excreta en la leche materna, habría potencial de riesgo de reacciones adversas serias en el lactante, por lo que deberá decidirse si es conveniente discontinuar el medicamento o discontinuar el amamantamiento.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

No utilizar este medicamento pasada la fecha de caducidad. Si observa algún cambio en el aspecto del medicamento, aun estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.
Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN:
Blíster con 14 capsulas duras
Blíster con 28 capsulas duras

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C
Conservar en el embalaje original

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".
Centro de atención al cliente de Laboratorio BIOSIDUS S.A. 0800-666-2527.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BIOMONAR®
Fingolimod 0,5 mg

Cápsulas duras

Industria Argentina – Venta bajo receta

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

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

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

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

Conserve este prospecto ya que podría necesitar leerlo de nuevo.

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

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMA CUALITATIVA
El principio activo es Fingolimod.
BIOMONAR® 0,50 mg contiene 0,50 mg de Fingolimod (correspondientes a 0,56 mg de Fingolimod clorhidrato)
Los demás componentes son:
Excipientes: cloruro de sodio.
Componentes de la cápsula: gelatina; agua purificada; dióxido de titanio, E171; óxido de hierro amarillo, E172; lauril sulfato de sodio; goma laca glaseada (Shellac glaze) 45% (20% esterilizado) en etanol, E904; alcohol isopropílico; óxido de hierro negro, E172; alcohol N-butílico; propilenglicol, E1520; hidróxido de amonio 28%, E527.

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

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BIOMONAR®?
Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de comenzar a tomar de BIOMONAR® si usted presenta alguna de las siguientes situaciones:
- Si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).
- Si tiene un electrocardiograma anormal.
- Si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (palpitaciones, náuseas o mareos).
- Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco (como por ejemplo betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos, o pilocarpina)
- Si tiene antecedentes de pérdida repentina de la conciencia o desmayos (síncope).
- Si tiene pensado o necesita vacunarse.
- Si nunca ha tenido varicela.
- Si tiene o ha tenido trastornos u otros signos inflamatorios en la zona de la visión central (mácula) del fondo de ojo (trastorno conocido como edema macular), una inflamación o una infección del ojo (uveítis), o si tiene diabetes, ya que puede ocasionarle problemas en los ojos.
- Si padece de problemas hepáticos.
- Si tiene aumentada la presión arterial y no puede ser controlada con medicamentos.
- Si padece de problemas respiratorios graves o tos del fumador.

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

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

Su médico le solicitará la realización de un electrocardiograma (ECG) para evaluar el estado de su corazón:
- Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®.
- Luego del inicio del tratamiento, o luego de recibir la primera dosis de 0,5 mg en el caso que se haya cambiado la dosis de 0,25 por 0,5 BIOMONAR®.
- Al final del período de observación de 6 horas.

Para la toma de la primera dosis de BIOMONAR® su médico le solicitará que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, donde se le controlará el pulso (frecuencia cardíaca) y la presión arterial cada hora luego de recibir la primera dosis de BIOMONAR®, o luego de recibir la dosis de 0,5 mg, en el caso que su médico le haya cambiado la dosis anterior de 0,25 mg una vez al día.
Si su electrocardiograma presenta trazos anormales o su frecuencia cardíaca se encuentra lenta al final del período de observación de 6 horas, puede ser que haya que prolongar el tiempo de observación a cargo de un profesional sanitario, incluso a la noche, si llega a ser necesario.
Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted reinicie el tratamiento luego de la interrupción de la terapia con BIOMONAR®, dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo que recibió tratamiento.

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

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

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

Si nunca ha tenido varicela: Su médico comprobará su estado inmunológico frente al virus varicela zóster. Si no se encuentra protegido frente a ese virus, posiblemente entes de iniciar el tratamiento su médico le solicitará vacunarse. En este caso de requerir vacunación, su médico le indicará iniciar el tratamiento con BIOMONAR® un mes después de haber completado el esquema de vacunación.

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

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

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

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

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

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

El edema macular puede producir los mismos síntomas visuales que los provocados por un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Al principio puede ocurrir que no presente síntomas. Es importante que comunique a su médico cualquier cambio en su visión, fundamentalmente si:
- El centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro del campo visual.
- Si tiene problemas para ver colores o detalles.
Su médico le podrá solicitar la realización de estudios oculares.

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

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

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

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

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

Recuento de células sanguíneas: BIOMONAR®, produce una disminución del número de glóbulos blancos de la sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los dos meses luego de haber interrumpido el tratamiento.
Si tiene que hacerse análisis de sangre, informe al médico que está tomando BIOMONAR® ya que, si no lo hace, puede ser que el médico no comprenda el resultado del análisis. Para determinados análisis de sangre su médico puede necesitar más cantidad de sangre que lo habitual.

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

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

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

Cáncer de piel: Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod. Si nota algún nódulo en la piel (nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas que no cicatrizan por varias semanas, comuníquese de forma inmediata con su médico. Los síntomas de cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, tamaño o forma.
Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR® su médico le realizará un examen de piel para comprobar si presenta algún nódulo. Durante el tratamiento con BIOMONAR® su médico le realizará controles periódicos de la piel. Si aparece algún problema en su piel su médico podrá derivarlo a un dermatólogo.

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

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

Niños y adolescentes: Fingolimod no ha sido estudiado en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple, por lo tanto, BIOMONAR® no debe administrarse a niños menores de 10 años.

A continuación, se describe información importante para pacientes adultos y sus cuidadores:

- Antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®, su médico comprobará el estado de vacunación. En el caso de que no le hayan administrado ciertas vacunas, puede ser necesario que se las coloquen antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®.
- La primera vez que reciba BIOMONAR®, o cuando cambie la pauta posológica de 0,25 mg una vez al día por 0,50 mg su médico controlará su ritmo cardíaco y los latidos del corazón (ver Precauciones y advertencias, Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares)
- Informe a su médico si tiene convulsiones o ataques antes de tomar o mientras toma BIOMONAR®.
- Informe a su médico si sufre de depresión o ansiedad o si durante el tratamiento con BIOMONAR® se siente deprimido o con ansiedad, ya que puede necesitar mayor seguimiento.

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

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

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

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

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

Conducción y uso de maquinarias
Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que BIOMONAR® pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

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

2. ¿Qué es y para qué se utiliza BIOMONAR®?
Fingolimod es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (donde los síntomas aparecen en forma de brotes) en adultos, fundamentalmente en:
· Pacientes que no responden a un tratamiento para esclerosis múltiple
ó
· Pacientes que desarrollan rápidamente formas graves de la enfermedad.

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

¿Qué es la esclerosis múltiple (EM)?
La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) de origen autoinmune, en donde el sistema inmunológico (principalmente, los glóbulos blancos) ataca y daña la cubierta de mielina de las fibras nerviosas. La mielina, sustancia que envuelve a las fibras nerviosas, está formada por proteínas y grasas y su función es facilitar la conducción de los impulsos eléctricos de las neuronas. Cuando la mielina se destruye o se lesiona, la habilidad de los nervios para conducir impulsos desde y hacia el cerebro se ve afectada, lo que provoca la aparición de los síntomas.
La forma más frecuente de esta enfermedad es la esclerosis múltiple remitente recidivante, en la cual los síntomas aparecen en forma de brotes o crisis, que pueden durar días o meses. Los síntomas presentados se relacionan de acuerdo a la zona del sistema nervioso dañada, y varían de un paciente a otro. En general, las manifestaciones más comunes suelen ser: dificultad para caminar, trastornos en la visión, debilidad en los músculos de las extremidades, adormecimiento, entumecimiento u hormigueo o dolor en las extremidades (parestesias), dificultades en la coordinación, fatiga, temblores, trastornos del equilibrio. Una vez finalizado el brote, los síntomas suelen desaparecer completamente, aunque algunos problemas pueden persistir.

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

3. ¿Qué debo saber antes de utilizar BIOMONAR®?
¿Quiénes no deben tomar BIOMONAR® y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?

No tome BIOMONAR® e informe a su médico si usted cumple alguna de las condiciones que se detallan a continuación:
- Si tiene disminuida la respuesta inmunitaria (provocada por un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o un medicamento que disminuya o suprima la acción del sistema inmunitario).
- Si padece de una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- Si tiene cáncer activo.
- Si padece problemas graves de hígado.
- Si en los últimos 6 meses sufrió un ataque al corazón (infarto agudo de miocardio), angina de pecho, accidente cerebrovascular, aviso de accidente cerebrovascular, o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- Si tiene algún latido cardíaco anormal (arritmia), incluyendo los pacientes que presenten electrocardiograma con prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®
- Si está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento para el tratamiento de los latidos cardíacos irregulares (arritmias) como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- Si es alérgico al Fingolimod o a alguno de los componentes de BIOMONAR®.

¿Puedo tomar BIOMONAR® con otros medicamentos?
Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye: medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- **Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizadas para el tratamiento de la EM**, como interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar BIOMONAR® junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver "No use BIOMONAR®")
- **Corticoesteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- **Vacunas.** Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con BIOMONAR® y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este periodo de tiempo.
- **Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (por ejemplo, los betabloqueantes como el atenolol). El uso de BIOMONAR® con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardiaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con BIOMONAR®.
- **Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón**, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar BIOMONAR®, ya que esto podría intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón (ver "No use BIOMONAR®")

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

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

4. ¿Cómo debo utilizar BIOMONAR®?
El tratamiento con BIOMONAR® deberá ser supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esclerosis múltiple

La vía de administración de este producto es la oral.

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

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

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

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

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

Las cápsulas se deberán tragar intactas, sin abrirlas.

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

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

¿Qué debo hacer si tomo más dosis de la usual?
Si toma más BIOMONAR® del que debe
Si tomó más BIOMONAR® del que debe comuníquese con su médico de forma inmediata. Su médico le podrá solicitar controles a cada hora de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y solicitarle un electrocardiograma. Puede decidir controlarlo toda la noche.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

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

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

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

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

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

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

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

5. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener BIOMONAR®?
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.
- Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia y también se han notificado en pacientes pediátricos tratados con BIOMONAR®.
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles.
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas.
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picor, sangrar o ulcerarse.
- Convulsiones, ataques (más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático).
- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T).
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano (sarcoma de Kaposi).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probables que aparezcan el día que comienza el tratamiento con BIOMONAR®.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.

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

Otros efectos adversos:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis).
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Dolor de espalda.
- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas.
- Tos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel).
- Mareo.
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña).
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos).
- Debilidad.
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema).
- Picor.
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos).
- Pérdida de cabello.
- Dificultad para respirar.
- Depresión.
- Visión borrosa (ver Edema macular en ítem "Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves").
- Hipertensión (BIOMONAR® puede producir un leve aumento de la presión arterial).
- Dolor muscular.
- Dolor en las articulaciones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos).
- Humor depresivo.
- Náuseas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Alteraciones de los vasos sanguíneos.
- Trastornos del sistema nervioso.
- Cáncer del sistema linfático (linfoma).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Inflamación periférica.

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

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

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

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

6. ¿Cómo debo conservar BIOMONAR®?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30ºC.
Conservar en su embalaje original bien cerrado, al resguardo de la humedad.
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

PRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 14 ó 28 cápsulas duras.

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

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llame a ANMAT Responde 0800-333-1234.
Centro de atención al cliente de Laboratorio Biosidus 0800-666-2527.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.687
BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina.
Elaborado en 5 Kiryat Hamada St., Jerusalem, Israel.
Acondicionamiento secundario: Hipólito Yrigoyen (calle 38) 3781, Villa Chacabuco, Partido de General San Martín, General San Martín, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Octubre de 2019

Sin T.A.C.C.

"Este medicamento es Libre de Gluten"

BIOSIDUS

153992