

# MODINA® FINGOLID 0,5 mg

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:	
Fingimod (como clorhidrato 0,56 mg)	0,50 mg
Manitol	46,48 mg
Estearato de magnesio	0,96 mg
Componentes de la Cápsula:	
Dióxido de Titanio	0,015 mg
Gelatina incolora	47,485 mg

## ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador

## CODIGO ATC: L04A A27

## INDICACIONES Y USO

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Acción Farmacológica

Fingimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato; es metabolizado por la esfingosina-quinasa dando lugar al metabolito activo: Fingimod-fosfato. A concentraciones nanomolares Fingimod-fosfato se une a los receptores 1 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para actuar en la modulación de los linfocitos a través de las células neurales del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingimod-fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos a la sangre. 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 Fingimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

### Farmacodinamia

#### Efectos sobre el Sistema Inmunitario

En aproximadamente 4 horas después de la primera dosis de Fingimod 0,5 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 50% del recuento de linfocitos basales en los valores basales. El 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 que se redistribuyen a la sangre a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como resultado de la redistribución habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por Fingimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente un día después de interrumpir el tratamiento con Fingimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingimod.

#### Efectos sobre la frecuencia y ritmo cardíaco

Al inicio del tratamiento con Fingimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca 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% de efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, 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 Fingimod. El salmetrol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo en el pecho. Al inicio del tratamiento con Fingimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con Fingimod no está asociado con la 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 Fingimod.

#### Efectos sobre la función pulmonar

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75%. Sin embargo, dosis únicas de Fingimod de  $\geq 5$  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 0,5, 1,25, o 5 mg de Fingimod 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 Fingimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

### 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 Fingimod-fosfato.

### Absorción

La absorción de Fingimod es lenta (tmax 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 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las mismas son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera la Cmax de Fingimod o Fingimod-fosfato ni la exposición (AUC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Fingimod puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

### Distribución

Fingimod se distribuye altamente en los glóbulos rojos, con una fracción de los eritrocitos del 96%. Fingimod-fosfato tiene una captación menor que Fingimod en células sanguíneas (<17%). Fingimod y Fingimod-fosfato se unen fuertemente a proteínas (>99%). Fingimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

### Metabolismo

En humanos, Fingimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero (S) farmacológicamente activo de Fingimod-fosfato. Fingimod 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 Fingimod.

Después de la administración oral de [14C] Fingimod, las sustancias relacionadas con Fingimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, son el mismo Fingimod (23%), Fingimod-fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (6%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%).

### Eliminación

El aclaramiento sanguíneo de Fingimod es 6,3 ± 2,3 L/h, y el promedio de la semivida terminal aparente (t1/2) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingimod y Fingimod-fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida 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. Fingimod y Fingimod-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.

## CÁPSULAS DURAS

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

### Linealidad

Las concentraciones de Fingimod y Fingimod-fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de dosis múltiples de una vez al día de 0,5 mg o 1,25 mg.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de Fingimod y Fingimod-fosfato no difieren en hombres y mujeres, y los pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada. No es necesario ajustar la dosis de Fingimod en los pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la Cmax de Fingimod, pero la AUC de Fingimod aumentó respectivamente en un 123%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la Cmax de Fingimod-fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingimod-fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La semivida eliminación aparente de Fingimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Fingimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

La información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada.

#### Población Geriátrica

Fingimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Fingimod en los pacientes menores de 18 años de edad. Fingimod no está indicado para uso pediátrico.

### POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

#### Población desdentada en general

La dosis recomendada de Fingimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual. Se aconseja cautela a la hora de iniciar un tratamiento con naturalmente por Fingimod.

El inicio del tratamiento con Fingimod 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 término de las primeras 6 horas. El efecto del nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes.

Al inicio del tratamiento con Fingimod se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis con la medición del ritmo cardíaco y la presión arterial. Aunque el nadir puede observarse en signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del periodo de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. También se requiere observaciones adicionales hasta que el malizaje se haya resuelto.

Si la frecuencia cardíaca < 45 latidos por minuto se administra la dosis es < 45 latidos por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aun no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el cotazón).

Si el ECG, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe monitorear con un ECG continuo, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el periodo 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 Fingimod, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis. Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Fingimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz II tipo 1) o mayor, síndrome de distorsión S-T, bloqueo auriculoventricular.

Fingimod no debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión o dislipidemia. Los periodos de apnea grave no tratada durante el sueño, pues la bradicardia extrema puede ser muy mal tolerada en estos pacientes.

Dado que el inicio del tratamiento con Fingimod deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, en una prolongación del intervalo QT, los pacientes que tienen una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms (mujeres) o >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, meto, diana, eritromicina) deben ser monitoreados por 24 horas con ECG continuo bajo supervisión médica.

La experiencia con Fingimod es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio (calcio de paces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil, diltiazem o ivabradina) y otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (por ejemplo, digoxina). Como si el inicio del tratamiento también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca.

El uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Fingimod puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular. Debido a los posibles efectos adversos sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Fingimod no debe instituirse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Fingimod 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 empender el tratamiento.

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

#### Reinicio del tratamiento después de una interrupción.

Si se suspende el tratamiento con Fingimod por más de 14 días, desde el primer mes de tratamiento, se debe esperar a observar 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 de la primera dosis) como para el inicio del tratamiento. 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 el tercer y cuarta semana los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingimod, se debería disponer de un examen oftalmológico.

### Poblaciones especiales

#### Población Geriátrica

MODINA debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

#### Población pediátrica

MODINA no está indicado en niños. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingimod en niños de 0 a 18 años.

#### Alteración renal

MODINA no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

#### Alteración hepática

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

#### Pacientes diabéticos

MODINA debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, se aconseja realizar exámenes oftalmológicos de forma regular.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida
- Pacientes con un nivel de inmunidad elevado de los transaminasas en pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones crónicas (hepatitis, tuberculosis, etc.)
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. Por tanto, se deben observar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y es máximo en aproximadamente 4-5 horas. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Los anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. No se requiere un tratamiento y se resuelve durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Fingimod no ha sido estudiado en pacientes con un ritmo cardíaco inferior a 55 latidos por minuto, pacientes que simultáneamente reciben tratamiento con fármacos antiarrítmicos o con fármacos de clase III. Fingimod tampoco se ha estudiado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado o superior, síndrome del seno enfermo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardiovascular significativa. En pacientes con estos pacientes debe basarse en la evaluación del riesgo/beneficio y durante el inicio del tratamiento se recomienda la observación minuciosa del paciente debido a las posibles alteraciones graves en el ritmo cardíaco. Antes del inicio del tratamiento en estos pacientes, se recomienda el consejo de un cardiólogo.

Fingimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, disopiramidol) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes.

Como el inicio del tratamiento con Fingimod produce una disminución del ritmo cardíaco, Fingimod no debe co-administrarse con estos medicamentos.

Al inicio del tratamiento debe tenerse precaución en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que puedan disminuir el ritmo cardíaco (por ej., verapamil, digoxina, agentes anticolinérgicos o pilocarpina), debido al efecto aditivo que tienen sobre el ritmo cardíaco. Si se interrumpe el tratamiento con Fingimod durante más de 2 semanas, y luego se reanuda, pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular, por lo que deben aplicarse las mismas precauciones que con el inicio de tratamiento.

#### Infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de Fingimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales.

Este descenso reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Antes de iniciar el tratamiento con Fingimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej., dentro de un periodo de 6 meses). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluación de forma periódica, y cuando exista un riesgo de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos <0,2x10<sup>9</sup>/l debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos <0,2x10<sup>9</sup>/l.

El inicio del tratamiento con Fingimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Antes de iniciar el tratamiento con Fingimod, debe hacerse la medición de los anticuerpos para el virus varicela zóster (VZV) en los pacientes que no han padecido varicela o que no están vacunados contra VZV. Antes de iniciar el tratamiento con Fingimod, deberá considerarse la vacunación de aquellos pacientes con anticuerpos negativos.

El inicio del tratamiento con Fingimod debe ser aplazado 1 mes para permitir la finalización de la vacunación de la vacuna de la varicela. Los efectos de Fingimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Fingimod deben ser entrenados para notificar a su médico síntomas de infección.

En pacientes que desarrollan una infección grave deberá considerarse la suspensión de Fingimod y antes de reiniciar el tratamiento se evaluará el beneficio.

La eliminación de Fingimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la suspensión de Fingimod.

#### Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,4% de los pacientes tratados con Fingimod 0,5 mg. Se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingimod no se ha estudiado en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus que recibían un tratamiento simultáneo con Fingimod y un medicamento para diabetes mellitus o antecedentes de uveítis, sean evaluados por un oftalmólogo antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

#### Función hepática

Durante los ensayos clínicos, ocurrió un aumento de las transaminasas en un 9,1% de los pacientes tratados con Fingimod 0,5 mg. Las transaminasas hepáticas se incrementaron 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos mayores a 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían Fingimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingimod se interrumpió si el incremento excedía más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la re-exposición se observó la reparación del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con el uso de Fingimod.

En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingimod.

Fingimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes. En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser interrumpido su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingimod.

Se debe disponer de un hepatograma reciente (p.ej. de los últimos 6 meses) antes de iniciar el tratamiento con Fingimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los 3 meses de inicio del tratamiento y durante el tratamiento de forma múltiple de los 6 meses. Si las transaminasas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Cuando los niveles de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina sean por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de distorción hepática

ca, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios que implica para el paciente la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que los estudios de fase III establecieron que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando se utilice Fingolimod en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

#### Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Fingolimod el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos linfocitarios. Las pruebas de laboratorio que utilizan células monoclonales circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

#### Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Fingolimod.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica, manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento, y este incremento persistió con la continuación del mismo. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de forma regular.

#### Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observó un leve descenso dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### Tratamiento previo con inmunosupresores

Cuando se cambia a los pacientes de interferón o acetato de glatiramer a Fingolimod, no se recomienda un período de aclaramiento (lavado), asumiendo que se ha resuelto cualquier efecto inmune (por ej. citopenia) de los citados tratamientos.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición concomitante, del mismo modo que los efectos inmunes concomitantes, podrían ocurrir hasta los 2-3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con Fingolimod fue iniciado inmediatamente. Por consiguiente, cuando se cambia a los pacientes de natalizumab a Fingolimod se requiere precaución.

Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Fingolimod para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

#### Vacunación

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Fingolimod la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso.

#### Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses posterior a la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con Fingolimod.

El uso de inmunosupresores inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

#### Datos pre clínicos sobre seguridad

##### Datos de Carcinogénesis, Mutagenicidad y trastornos de fertilidad

Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos afectados en las distintas especies fueron: el sistema linfático (linfopenia y atrofia linfoides), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto crono-tropico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio), y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de Fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogénesis. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfoma maligno a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En los estudios en animales Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico. Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de espermatozoides/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg. Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes incluyeron tronco arterioso y defecto del tabique ventricular. El potencial teratogénico en conejos no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg y superiores se observó un aumento de la mortalidad embrionofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables por embarazo en el crecimiento intrauterino. En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores. Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben co-administrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de la tasa de infecciones. Sustancias inductoras de bradicardia.

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol en un estudio de fase III con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con Fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem.

Al inicio del tratamiento en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase la y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem, digoxina, agentes antiolinéstricos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que reciben atenolol, se debe tener precaución si el ritmo cardíaco debe considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con Fingolimod.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod. Fingolimod se ha estudiado en combinación con metformina y otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces la exposición de Fingolimod y Fingolimod tosta-to (AUC). Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la

CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

#### Efecto de Fingolimod sobre otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interacte con sustancias que se metabolizan predominantemente mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. Es improbable que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod.

La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición del anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que Fingolimod tenga un efecto sobre su exposición. Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de Fingolimod y Fingolimod P.

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

##### Mujeres en edad fértil. Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto, y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod. Como la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este periodo.

##### Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda el uso de anticoncepción activa. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de Fingolimod. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor estrogénico 1-isoform) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas.

No hay datos de los efectos de Fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Durante la lactancia Fingolimod se excreta en el leche de los animales tratados, a una concentración 2-3 veces mayor que el observado en el plasma materno. Debido a la posibilidad de que Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

##### Fertilidad

Los datos de los estudios pre clínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); Poco frecuentes (>1/1000 a <1/100); Raras (>1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia).

#### Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones por virus influenza

Frecuentes: Infecciones por virus herpes

Bronquitis

Sinusitis

Gastroenteritis

Infecciones por tía

Neumonía

Poco frecuentes:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Linfopenia

Leucopenia

Poco frecuentes:

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión

Poco frecuentes: Anímo depresivo

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Mareo

Parestesia

Migraña

#### Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa

Dolor ocular

Poco frecuentes: Edema macular

#### Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia

Bloqueo auriculoventricular

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

#### Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea

Frecuentes: Dismea

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Escama

Alopecia

Prurito

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia

#### Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Incremento de alanina transaminasa (ALT)

Incremento de Gamma-glutamilo transferasa (GGT)

Frecuentes: Incremento de enzimas hepáticas

Resultados anormales en las pruebas de función hepática

Incremento de triglicéridos sanguíneos

Disminución del peso

Poco frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos

#### Lista tabulada de reacciones adversas

##### Descripción de reacciones adversas relevantes

##### Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones fue del 72% en los pacientes que recibieron la dosis de 0,5 mg que fue similar al grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, neumonía, comparado con placebo. A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes resultantes de infección por virus herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente al que el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente poco común, que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibió concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de esclerosis múltiple.

##### Edema macular

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,4% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o

disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la re-exposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con esclerosis múltiple y diabétes mellitus. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

##### Bradicardia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso en la conducción auriculoventricular.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 4-5 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 8 latidos por minuto en Fingolimod 0,5 mg.

La frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió a los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento clínico.

La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma) en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibieron interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,5% de los pacientes con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado un caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos. El paciente se recuperó espontáneamente.

En los ensayos clínicos en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se le aplicó un estimulador cardíaco por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

##### Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistió con la continuación del tratamiento. En el 6,1% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión.

##### Transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 8% y 2% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática de los niveles séricos de transaminasas hepáticas (ALT y AST (límite superior de normalidad) y de >5x ULN, respectivamente. Después de la re-exposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento.

En los ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (<10) que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en 0,5 mg y en 2 mg durante las transaminasas hepáticas de >5x ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en aproximadamente 6 meses.

##### Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado eventos en el sistema nervioso en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebro vasculares isquémicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos parecidos a encefalomielitis diseminada aguda (EMDA).

##### Eventos vasculares

Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 mg).

##### Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolimod, en el Mes 1 se observó disminución leve dosis dependiente en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que luego permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 3,1% para Fingolimod 0,5 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió luego de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,8% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

##### Linfomas

Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B por virus Epstein Barr (EBV) en una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) de Esclerosis Múltiple expuestos a Fingolimod a la dosis recomendada de 0,5 mg o superior. Esta incidencia de 3 de cada 10.000 pacientes-año (95% IC: 0,6-9,3) de cada 10.000 pacientes-año) es comparable a una incidencia de 1,9 de cada 10.000 pacientes en la población general.

##### SOBREDOSIFICACION

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña hipercapnia de la vía respiratoria. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede entorpecer la conducción auriculoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011 962-8666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

##### CONSERVACION

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz, en su envase original.

##### PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este ultimo para Uso Hospitalario Exclusivo.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

##### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

##### Fecha última revisión

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.620

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

##### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

##### Fecha última revisión

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.620

##### PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este ultimo para Uso Hospitalario Exclusivo.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

##### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

##### Fecha última revisión

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.620

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."