Industria Argentina Venta bajo receta

FÓRMULA Cada cápsula contiene 0,56 mg 48,94 mg 0,50 mg Fingolimod clorhidrato Estearato de magnesio \*Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

La cápsula está compuesta por dióxido de titanio y gelatina

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

nte inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

### INDICACIONES

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante cuyo peso corporal sea mayo

ntes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento (lavado),

o - Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima estingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no una depleción de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, en el SNC, donde causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que Fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

### Efectos farmacodinámicos

Sistema firmune
En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolimod 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 período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos en una ocasión. El tratamiento crónico diario mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan habitualmente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por Fingolimod.

Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula en los órganos linfoides no resulta afectada por Fingolimod. El incremento en su recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos alcanzando un valor que resulta aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados po

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifies-ta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado mbién ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento co Fingolimod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han ervado alteraciones del ritmo como fibrilación/ aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco

las respuestas al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod. I receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfoide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron in vitro en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K+ de rectificación interna activado por la proteína G (IKACh/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un

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

## Eficacia clínica y seguridad

Encacia clinica y seguridad La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos publicados donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes adultos con EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥ 2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 brote durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5. Después de la autorización de Fingolimod, se completó un tercer ensayo publicado con la misma población de pacientes adultos.

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

## Tabla 1 - Ensayo B: resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto e	n la EDSS confirmado	transcurridos 3

Los pacientes que completaron el ensayo B principal de 24 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (Ensayo E) y recibir Fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n = 331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93%) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg en el ensayo de extensión fue de 0,17 (0,21 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal).

Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo publicado con Fingolimod de Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.083 pacientes (n = 358 con 0,5 mg, 370 con 1,25 mg, 355 con placebo) con EMRR (Ensayo C). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años, puntuación de EDSS 2,5.

## Table 2 Encove Curecultades principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	25%	29%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)

preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses		
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
24 meses	. , . ,	,
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto el	n la EDSS confirmado t	ranscurridos 3

\*\*\*p<0,001 comparado con placebo.
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable

En ensayo D fue un ensayo publicado de Fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1.280 pacientes (n = 429 en 0,5 mg, 420 en 1,25 mg, 431 en interferón beta-1³, 30 µg mediante una intyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

### Tabla 3 - Ensayo D: resultados principales

Fingolimod 0,5 mg	Placebo
0,16**	0,33
83%**	71%
6%	8%
0,71 (0,42, 1,21)	
0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
	0,16** 839** 6% 0,71 (0,42, 1,21) 0,0 (1,7)* 0,0 (0,2)**

sión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3

meses. "p<0,01, "p<0,001 comparado con interferón beta-1a. Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los crite basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.

Los pacientes que completaron el ensayo principal D de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (Ensayo E) y recibir Fingolimod. En total, entraron 1.030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n= 356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal). Los resultados analizados de los Ensayos B y D mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple (EM), actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

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

Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y eficacia de Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg (dosis seleccionada en base al peso corporal y a las mediciones de la exposición) una vez al día, en pacientes pediátricos de 10 años y hasta < 18 años con EMRR.
El ensayo pediátrico controlado A publicado fue un ensayo doble ciego, de doble enmascaramiento, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes con edades comprendidas de 10 años hasta < 18 años (n = 107 en Fingolimod, 108 en interferón beta-1a 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para las características basales fueron: edad 16 años, duración media de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de los pacientes eran escala de Tanner 2 o superior (94,4%) y de peso > 40 kg (95,3%). En general, 180 (84%) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n = 99 [92,5%] en Fingolimod, 81 [75%] en interferón beta-1\*). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

### Tabla 4 - Ensayo A: resultados principales

	Fingolimod 0,25 mg ó 0,5 mg	Interferón beta-1ª 30 µc
Variables clínicas	N= 107	N= 107#
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122**	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7**	38,8
Criterios basados en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n= 106	n= 102
Media ajustada	4,393**	9,269
Número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n= 106	n= 101
Media ajustada	0,436**	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n= 96	n= 89
Media de los Mínimos Cuadrados	-0.48*	-0.80

Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1ª mediante inyección intramuscular no pudo pagar la nedicación de doble enmascaramiento y abandonó el ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis

## Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes adultos con EM. El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es el Fingolimod fosfato.

Absorción: La absorción de Fingolimod es lenta (T de 12-16) y considerable (≥ 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (l'hiervalo de Confianza: 95%: 79-111%). Las concentraciones sangúneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas

La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (C ) o la exposición (AUC) de Fingolimod. La C de Fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en una 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. La absorción de Fingolimod fosfato en las células sanguíneas es menor al 17%. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%). Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%). Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros. En un estudio de referencia en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con EM que recibieron Fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolimod (y Fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0.5 mg).

Biotransformación: La biotransformación de Fingolimod se transforma por fosforilación estereose-lectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. También se observó la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el AUC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radioetiquetadas, son el mismo Fingolimod (23%), Fingolimod fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%).

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es 6,3 ± 2,3 l/h. y el promedio de vida media terminal aparente (T1/2) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos de 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 díae

<u>Linealidad</u>
Las concentraciones de Fingolimod y Fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de dosis múltiples de 0,5 mg a 1,25 mg una vez al día.

Características en grupos específicos de pacientes
Sexo, Origen étnico e insuficiencia renal: La farmacocinética de Fingolimod y fingolimod fosfato no
difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico o en
pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la C de Fingolimod, pero el AUC de Fingolimod aumentó en un 12%, 44% y 103% respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el AUC no cambió sustancialmente. La farmaciócinetica de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no

varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disminución hepática grave (Child Pugh Clase C) Fingolimod debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y

Ancianos: La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada, por lo que Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes añosos.

Población pediátrica:
En pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante), las concentraciones de Fingolimod fosfato aumentan en una dosis aparente de forma proporcional entre 0,25 mg y 0,5 mg.
La concentración de Fingolimod fosfato en el estado estacionario es aproximadamente un 25% inferior en pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante) que siguen una administración diaria de Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg una vez al día.
No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

Datos preclínicos sobre seguridad
El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfoide (linfopenia y atrofia infoide), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico 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 En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de Fingolimod de hasta la maxima 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 carcinogenicidad. 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 esperma/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 dianía de 0,5 mg. Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. A

margen de seguridad basado en la exposición sistémica en húmanos (AÜC) a una dosis diaria de 0,5 m Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. A esta dosis la exposición al fármaco en ratas fue similar a la observada en pacientes a la dosis terapéutica (0,5 mg). Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes incluyeron tronco arterioso común y defecto del tabique ventricular. El potencial teratogénico en conejas no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg y superiores se observó un aumento de la mortalidad embriadosta, va desiga de Fanda se observó un discripción de los fotos visibles. la mortalidad embriofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis

fue similar a la observada en pacientes. En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período carriadas, la superivienda de las critas de la primiera generación (F1) disminula 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. Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales juveniles
Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas juveniles mostraron efectos leves en la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetitivas con hemocianina de la lapa californiana (KLH), los cuales no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de Fingolimod en animales juveniles fueron comparables a aquéllos observados en ratas adultas a dosis similares, con la excepción de los cambios en la densidad mineral ósea y el deterioro neuroconductual (respuesta auditiva de sobresalto reducida) observados en animales juveniles a dosis de 1,5 mg/kg y superiores y la ausencia de hipertrofia de músculo liso en los pulmones de ratas juveniles.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM.

En adultos, la dosis recomendada de Fingolimod es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día. En pacientes pediátricos (de 10 años y en adelante), la dosis recomendada depende del peso

Pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

ol día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.

 más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento. más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.
 Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuar-

se con la siguiente dosis según lo prescrito.

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

<u>Insuficiencia renal</u>
Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotales de EM. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

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

## <u>Población pediátrica</u> No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

No se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años (ver "Advertencias y Precauciones", "Reacciones Adversas" y "Propiedades Farmacológicas").

Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

Forma de administración
Este medicamento se administra por vía oral.

## CONTRAINDICACIONES

 Síndrome de inmunodeficiencia.
 Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización, o insuficiencia cardíaca clase III/IV acientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamen-

tos antiarritmicos de clase la o clase III

\*Pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV
de tercer grado, o enfermedad del nodo sinusal, si no llevan un marcapasos

\*Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

\*Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).

Procesos cancerígenos activos.
 Insuficiencia hepática grave (Child.Pugh clase C).

Instinctencia replacia grace (chilich agin clase of).
 I-lipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg
 Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces

tos antiarrítmicos de clase la o clase III

Bradiarritmia
El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente. Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post dosificación persiste a lo alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardiaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardiaco basal al final del primer mes. Las anomalias en la conducción fueron tipicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardiaco inducido por Fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de atropina o sporenalina. A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolimod y trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y sintomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada. Si aparecen síntomas post administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las Si aparecen síntomas post administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardiaca es < 45 lpm en adultos, < 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos durante toda la noche).

durante toda la noche).

Con la reanudación del tratamiento con Fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el Inicio del tratamiento con Fingolimod. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis, de la misma forma que con el inicio del tratamiento, cuando se interrumpa el

tratamiento. Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos tratados con Fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo. Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves o de bradicardia significativa, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardiaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardiaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc > 470 mseg [mujeres adultas], QTc > 460 mseg [niñas] o > 450 mseg [hombres adultos y niños]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarritmicos de clase la (como la quinidina o la disopiramida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarritmicos de clase la y III en pacientes con bradicardia se han asociado a casos de taquicardia ventricular tipo torsades de pointes en pacientes con bradicardia En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo o dilitazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Engolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardiaco. El tratamiento con Fingolimod no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardiaco. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Fingolimod, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco. Si los medicamentos que disminuyan el ritmo cardiaco. Si los med

En un estudio publicado acerca del efecto de Fingolimod sobre el intervalo QT en dosis de 1,25 ó 2,5 mg de Fingolimod en estado estacionario, se observó una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observó una correlación entre la dosis o exposición y el efecto de Fingolimod sobre la prolongación del intervalo QTcl. El tratamiento con Fingolimod no se asoció con un aumento persistente en la incidencia de valores atípicos del intervalo QTcl, ya fuese este absoluto o relativo con respecto al inicio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos realizados en EM no se han

observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc, pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no fueron incluidos en los ensayos clínicos. Es aconsejable evitar el uso de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, como por ejemplo hipocalemia, prolongación congénita del intervalo QT.

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linformas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguirimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo en médico debe cercificar la interrupción del tratamiento acon por carrollo de considera la interrupción del tratamiento acon por carrollo. este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por cas

Infecciones
Un efecto farmacodinámico central de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento
de linfocitos periféricos a un 20 - 30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible

de linfocitos en los tejidos linfáticos
Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo
completo reciente (dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior).
Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica a los 3
meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se
confirma un recuento absoluto de linfocitos < 0,2×10°/L debe interrumpirse el tratamiento hasta su
resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los
pacientes con un recuento absoluto de linfocitos < 0,2×10°/L.

I inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, se debe realizar un diagnóstico efectivo y se deben utilizar estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser entrenados para notificar de inmediato a su médico

síntomas de infección. Si un paciente desarrolla una infección grave se debe considerar la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento se debe considerar la evaluación beneficio-riesgo. La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Se debe instruir a los pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de Fingolimod.

## Infección por el virus del herpes

Ha habido casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con Fingolimod. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefa-litis por herpes, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod y administrar el tratamiento

adecuado para la respectiva infección. Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación anti varicela se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con Fingolimod El inicio del tratamiento con Fingolimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Meningitis criptocócica
Se han conocido casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la experiencia post comercialización después de aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinar (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

plinar (p. éj. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingollimod desde la autorización de comercialización. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab. Aunque el riesgo esperado parece aumentar con la exposición acumulativa a lo largo del tiempo, se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además, se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de deteción de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con Fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquideo en pacientes tratados con Fingolimod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fin

Infección por el virus del papiloma humano Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia

poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

Se ha notificado edema macular, con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3 - 4 meses de tratamiento en el 0,5% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg

También 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 uveitis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveitis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

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

Daño hepático
En pacientes con EM tratados con Fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamiltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticos notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado tan pronto como desde diez días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. Durante los ensayos clínicos publicados, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de la ALT con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. El tratamiento de Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod. Fingolimod 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 hepátitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades immunosupresoras de Fingolimod.

En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod. Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo, de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, as transaminasas hepáticas y la bilirrubina deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 meses durante el tratamiento y partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina FA para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con Emulimod se debe suspender en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una

a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con Emulimod se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, se debe realizar lo antes posible un control de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina y si se confirma daño hepático significativo se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepática A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Emulimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

### Efectos sobre la presión arterial

Efectos sobre la presión arterial Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debe tenerse particular precaución en pacientes con hipertensión no controlada cuando son tratados con Fingolimod. En ensayos clínicos en EM, el uso de Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, persistiendo dicho incremento con la continuación de la terapia. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo. Por consiguiente, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regular. durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regula

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Emulimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Emulimod.

Tratamiento previo con immunosupresores o terapia immunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetiflumarato o alemtuzumab a Fingolimod). Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto immune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos immunes de la terapia anterior (o. ei: citopenia). resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia). En general, se puede iniciar Fingolimod inmediatamente después de la interrupción de interferón o

aceiato de glatiramero. El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del

CSC antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2 - 3 meses después de la interrupción. Teriflunomida den plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de teriflunomida o un periodo de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos imunues concemitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o

teriflunomida a Fingolimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con Fingolimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente.

cisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta

**Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450**Se debe usar con precaución la combinación de Fingolimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan

Procesos cancerígenos cutáneos Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al nicio de tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones

dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pa Fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Lintomas

En los ensayos clínicos publicado y en la experiencia post comercialización ha habido casos de linfoma Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T. cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el trattamiente con Einselmente. el tratamiento con Fingolimod.

Mujeres en edad fértil
Debido al riesgo para el feto, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en
edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben

ser informadas de este riesgo para el feto
 deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo
 deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento
 deben consultar con un ginecólogo quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumeractas
En la experiencia poscomercialización han habido casos raros de lesiones tumefactas asociadas a
brotes de la EM. En el caso de brotes graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar
lesiones tumefactas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico
debe considerar la interrupción del tratamiento con Fingolimod caso por caso.

Pringolimod

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod, esto se ha observado generalmente en periodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con Fingolimod, pero también se ha notificado en periodos de hasta 24 semanas tras la interrupción del tratamiento. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolimod. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado

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 vida media del aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento, aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con Fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod podría generar un efecto añadido al sistema inmune, y por ello se debe tener precaución. Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolimod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

Interferencia con determinaciones serológicas

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

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las adverten-cias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos. En particular, cuando se recete Fingolimod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones En el ensayo pediátrico controlado A, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con Fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1ª. En este subgrupo de población se requiere

Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento

con r-ingolimou.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes.

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner < En estos subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Iratamientos antineopiasicos, inmunosupresores o inmunomouladores

Los tratamientos antineopiasicos, inmunosupresores o inmunomouladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune

También se debe tener cuidado cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona En ensayos clínicos publicados de EM, no se asoció el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un sido broug de criticastraridas con un incomponto que tener de infereinces. teroides con un incremento en las tasas de infeccione

Durante el tratamiento con Fingolimod y hasta dos meses después de interrumpido el mismo, la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar riesgo de infecciones por lo que debe evitarse su uso.

## Sustancias inductoras de bradicardia

Sustancias inducioras de oradicardia.
Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol en un ensayo de Interacción de voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarritmicos de clase la y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como verapamilo o dilitazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardiaco Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod
Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras Isoenzimas, como la CYP3A4,
también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente de
CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan
influencia sobre la disposición de Fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con
ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato
(AUC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con fármacos que pueden inhibir la
isoenzima CYP3A4, (Inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como
claritromicina o telitromicina).

isoerizina CYF3A4, (iminotres de proteasa, aminingicos azoles, algunos macrolidos tales como claritromicina o telitromicina). La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de Fingolimod 2 mg redujo el AUC de Fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYF3A4, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias
Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metaboliza mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

rieuca de iniedicamentos que son sustratos de CYP3A4.
La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado extudios de interesción en enticonceptivo oral. estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo, no se espera que Fingolimod tengan un efecto sobre su exposición.

Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Fingolimod ya que la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento"). interrupción del tratamiento").

El material informativo para el médico también incluye medidas específicas. La paciente debe consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado para la paciente. Estas medidas se deben implementar antes de recetar Fingolimod a pacientes de sexo

femenino y durante el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con Fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad.

Embarazo
En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de Fingolimod está asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2 - 3%; EUROCAT).

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

линации уепетан (2 - 376; EUROCAT). as malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes: Afección cardiaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot

Anomalías renales
 Anomalías musculoesqueléticas

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

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 esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis Por consiguiente, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo El tratamiento con Fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico

debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Durante la lactancia, Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratadosDebido a la posibilidad de que Fingolimod puede causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

<u>Fertilidad</u>
Los dados de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod puede estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o

gnificante.

embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o
nnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes
parte una circi de de 6 bena durante un periodo de 6 horas

### REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq$  10%) con la dosis de 0,5 mg fueron dolor de cabeza (24,5%), aumento de las enzimas hepáticas (15,2%), diarrea (12,6%), tos (12,3%), gripe (11,4%), sinusitis (10,9%) y dolor de espalda (10,0%). Tabla de reacciones adversas
A continuación, se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos publicados

con Fingolimod 0,5 mg. 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 (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a parti de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Lista tabulada de reacciones adversas:

Intecciones e intestaciones	
Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes
	Bronquitis
Description of the second of t	Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía (LAP)
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (in	cl. quistes y pólipos)
Frecuentes:	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes:	Melanoma maligno****
Raras:	Linfoma Carcinoma de células escamosas****
Muy raras:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Linfopenia
Description of the second of t	Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune Edema periférico
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Delor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod
Trastornos oculares	,
Trastornos oculares Frecuentes:	Visión borrosa
Frecuentes:	Visión borrosa
Frecuentes: Poco frecuentes:	Visión borrosa Edema macular
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras:	Visión borrosa Edema macular
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión Tos
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión Tos Disnea
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea
Frecuentes:  Trastornos cardíacos Frecuentes:  Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes:  Muy fracuentes:  Muy fracuentes:  Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes:  Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:  Deco frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión Tos Disnea
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión Tos Disnea  Diarrea Náuseas
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión Tos Disnea  Diarrea Náuseas
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos frecuentes: Trastornos frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy trecuentes: Frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy trecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos frecuentes: Trastornos frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito
Frecuentes:  Trastornos cardíacos Frecuentes:  Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes:  Muy fracuentes:  Muy fracuentes:  Muy frecuentes:  Muy frecuentes:  Trastornos pespiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes:  Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:  Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito U Dolor de espalda Mialgia
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Muy frecuentes: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntir Muy frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito  Vo  Dolor de espalda Mialgia Artralgia
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Muy raras: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy trecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntir Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntir Muy frecuentes: Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito VO Dolor de espalda Mialgia Artralgia ministración
Frecuentes: Proco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjunti Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adi Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito  Vo  Dolor de espalda Mialgia Artralgia
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Muy frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntir Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adi Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito VO  Dolor de espalda Mialgia Artralgia Artralgia Inistración   Astenia
Frecuentes: Proco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjunti Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adi Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito VO Dolor de espalda Mialgia Artralgia ministración
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Muy frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntir Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adi Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Nauseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito  O Dolor de espalda Mialgia Artralgia ministración Astenia  Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa) Pérdida de peso
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos vasculares Frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:  Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntifuly frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adifrecuentes: Exploraciones complementarias Muy frecuentes: Exploraciones complementarias Frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito VO  Dolor de espalda Mialgia Artralgia Ministración Astenia  Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa) Pérdida de peso Incremento de triglicéridos sanguíneos
Frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos cardíacos Frecuentes: Muy raras: Trastornos vasculares Frecuentes: Muy frecuentes: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Frecuentes: Muy frecuentes: Poco frecuentes: Poco frecuentes: Trastornos pastrointestinales Muy frecuentes: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntif Muy frecuentes: Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adf Frecuentes: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adf Frecuentes: Muy frecuentes:	Visión borrosa Edema macular  Bradicardía Bloqueo auriculoventricular Inversión de la onda T  Hipertensión  Tos Disnea  Diarrea Náuseas  Insuficiencia hepática aguda  Eczema Alopecia Prurito  Dolor de espalda Mialgia Artralgia ministración Astenia  Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa) Pérdida de peso Incremento de triglicéridos sanguíneos Incremento de regidiceridos sanguíneos Incremento de regidiceridos sanguíneos Incremento de regidiceridos sanguíneos

lo notificado en los ensayos B, C y D. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 cientes en el total de ensayos.

\*\*En la experiencia post comercialización han sido notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).

\*\*En la experiencia post comercialización han sido notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica). \*\*\*\*\*La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 m de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Intecciones
Intecciones
En los ensayos clínicos de EM la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.
En la experiencia poscomercialización, se conocieron casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales
Se ha observado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

## Edema macular

Edema macular

En ensayos clínicos de EM el 0,5% 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 se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con
Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

Fingolimot. El resgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveftis (17% con historia de uveftis vs. 0,6% sin historia de uveftis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios cl ínicos de tras nal donde se incluyeron pacientes con o tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

<u>Bradiarritmia</u>
El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y bién puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensavos clínicos de EM la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12 - 13 latidos por minuto en Fingolimod 0.5 mg. En los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0.5 mg raramente se observó una frecuencia cardiaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. De media el ritmo cardiaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de En ensavos clínicos de EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del

intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, esto ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibiaron placebo. En meso del 0,2% de los pacientes adultos con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anormalidades en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización 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 administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

asintomático.

Durante la experiencia post comercialización, han habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asistole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Fingolimod es incierta.

### Presión arterial

En ensayos clínicos de EM, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximaamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. Este incremento 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, han habido casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod.

### Función hepática

Función hepática
En pacientes adultos y pediátricos con EM tratados con Fingolimod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos publicados el 8,0% y 1,8% de los pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de ≥ 3 x LSN (límite superior de la normalidad) y de ≥ 5 x ULN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ensayos clínicos publicados las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (N = 10 en 1,25 mg, N = 2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de ≥ 5 x ULN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

Trastornos del sistema nervioso En los estudios clínicos publicados, raramente se notificaron aconte En los estudios clínicos publicados, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de Fingolimod

en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

### 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 observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de diffusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 2,7% para Fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg

Liniorias

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos publicados como
durante la experiencia poscomercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B
positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma no Hodgkin (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se conocen algunos casos de linforma de células T en la experiencia poscomercialización, incluyendo casos de linformas de células T cutáneos (micosis fungoide). Síndrome hemofagocítico Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con Fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enferme-dad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades

Población pediátrica Población pediátrica
En el ensayo pediátrica
En el ensayo pediátrico controlado A publicado, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.
En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6% de los pacientes tratados con Fingolimod y en un 0,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a.
Se sabe que la población con EM tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con Fingolimod.
Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con Fingolimod.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234."

# "ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA

## SOBREDOSIFICACIÓN

sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0.5 mg) fueron

SOBREDOSIFICACIÓN
En voluntarios adultos 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 reactividad de la pequeña via aérea. Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardiaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras de 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de Fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente.

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Fingolimod, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardiaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardiaco es < 45 lpm en adultos, < 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o < 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años y hasta menores de 12 años o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones colínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche. 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

Ante la eventualidad de urita soureuconicatain, con los centros de Toxicología:

con los centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

## PRESENTACIONES

nuase conteniendo 14, 28, 56 y 280 cápsulas duras en blisters, siendo la última para uso exclusivo e Hospitales.

ada blister contiene 14 cápsulas duras.

## MODO DE CONSERVACIÓN

ura ambiente hasta 30°C y protegido de la hi

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 57.698 Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina <u>Directora Técnica</u>: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Fecha de revisión: Octubre 2023

