



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-51527147-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-51527147-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FINGLID / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD 0,5 mg; aprobado por Certificado N° 56.998.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FINGLID / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD 0,5

mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-55275498-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-55275639-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.998, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-51527147-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.29 16:39:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.29 16:39:36 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FINGLID **FINGOLIMOD** Cápsulas 0,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como Clorhidrato)	0,50 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

Cada cápsula dura de gelatina contiene:

Dióxido de Titanio	2,9079%
Gelatina c.s.p.	100 %

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27.

INDICACIONES

FINGLID® está indicado como monoterapia modificador de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de los 10 años de edad:

- Pacientes 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) ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM o un incremento significativo de la carga lesional en la secuencia T2 en comparación con una RM cerebral anterior reciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod fosfato. En concentraciones nanomolares ínfimas, Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor de la 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. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas en el sistema nervioso central, 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 inmune

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 el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos alcanzando un valor que resulta aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado 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 y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

El receptor S1P4 podría contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor responsable principal de la depleción linfoide. El mecanismo de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron in vitro en cobayas y en aorta y arteria coronarias aisladas de conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio rectificador interno o del canal de K⁺ rectificador interno activado por proteína G (IKACH / GIRK) y esa vasoconstricción parece estar mediada por un mecanismo dependiente de la cinasa Rho y del calcio.

Función pulmonar

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 volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espirometría (VEF₁) y el flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod superiores 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, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de la vía aérea a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal al beta-agonista inhalado.

La eficacia de fingolimod se ha demostrado en dos estudios principales que evaluaron dosis de 0,5 mg y 1,25 mg, una vez al día en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Ambos estudios incluyeron pacientes adultos que habían presentado ≥ 2 recaídas en los 2 años anteriores o ≥ 1 recaída durante el año anterior. La puntuación del estado de discapacidad (EDSS) se situó entre 0 y 5,5. Después de iniciada la comercialización de fingolimod, se completó un tercer estudio dirigido a la misma población de pacientes.

Uno de los dos estudios principales de fase III era aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 2 años, incluyendo 1272 pacientes (n = 425 con 0,5 mg, 429 con 1,25 mg, 418 con placebo). Las medianas en las características basales fueron: edad de 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años y puntuación EDSS 2,0. No hubo diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg con respecto a ninguno de los criterios de valoración.

Los pacientes que completaron este estudio de 24 meses pudieron ingresar a un estudio de extensión con cegamiento de la dosis y recibieron fingolimod. En total, ingresaron 920 pacientes (n = 331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 cambiaron de placebo a 0,5 mg y 145 cambiaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), se inscribieron 856 pacientes (93%). Entre los meses 24 y 36, la tasa de recaída anualizada (ARR) para los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg en el estudio principal que permanecieron con 0,5 mg fue de 0,17 (0,21 en el estudio principal). La ARR para los pacientes que cambiaron de placebo a fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el estudio principal).

Se mostraron resultados comparables a los anteriores en un estudio adicional de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 2 años con fingolimod en 1.083 pacientes (n = 358 con 0,5 mg, 370 con 1,25 mg, 355 con placebo) con EMRR. Las medianas en las características basales fueron: edad de 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años, puntuación EDSS 2,5.

Otro estudio realizado, fue de fase III aleatorizado, doble ciego, de 1 año de duración, con (interferón beta-1a) en 1280 pacientes (n = 429 con 0,5 mg, 420 con 1,25 mg, 431 con interferón beta-1a, 30 μ g por inyección intramuscular una vez a la semana). Las medianas en las características basales fueron: edad de 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años y puntuación EDSS 2,0.

Los pacientes que completaron el segundo de los estudios principales de 12 meses pudieron ingresar a una extensión y recibir fingolimod. En total, ingresaron 1030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n = 356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 cambiaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), aún se inscribieron 882 pacientes (86%). Entre los meses 12 y 24, el ARR para los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg en el estudio principal que permanecieron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el estudio principal). El ARR para los pacientes que cambiaron de interferón beta-1a a fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el estudio principal).

Los resultados ambos estudios principales mostraron una reducción constante y estadísticamente significativa en la tasa de recaída anual en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, tratamiento previo para la

esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio del estudio.

Los análisis adicionales de datos de los ensayos clínicos demuestran efectos de tratamiento consistentes en subgrupos de pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Población pediátrica: La eficacia y seguridad de dosis de hasta 0,5 mg de fingolimod una vez al día (dosis seleccionada en base a peso corporal y mediciones de exposición) se han establecido en pacientes pediátricos de 10 a <18 años con esclerosis múltiple remitente recurrente

En un estudio doble ciego, controlado de duración flexible hasta 24 meses (D2311), se incluyeron 215 pacientes de 10 a <18 años (n = 107 con fingolimod, 108 con interferón beta-1a a 30 µg una vez a la semana).

Las características basales medias fueron: 16 años de edad, duración media de la enfermedad 1,5 años y Puntuación EDSS 1,5. La mayoría de los pacientes tenían estadio 2 de Tanner o superior (94,4%) y pesaban > 40 kg (95,3%). En general, 180 (84%) de los pacientes completaron la fase central con el fármaco del estudio (n = 99 [92,5%] CON fingolimod, Y 81 [75%] con interferón beta-1a).

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción: La absorción de Fingolimod es lenta (T_{max} de 12-16 horas) y considerable (≥85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (C_{max}) o la exposición (ABC) de Fingolimod, por consiguiente, Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingolimod se distribuye de manera importante en los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. Fingolimod fosfato tiene una captación menor al 17% en otras células sanguíneas. 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. Un estudio en cuatro sujetos sanos que recibieron una sola dosis intravenosa de un análogo de fingolimod marcado con yodo radiactivo demostró que el fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio en 13 pacientes varones con esclerosis múltiple que recibieron 0,5 mg / día de fingolimod, la cantidad media de fingolimod (y fosfato de fingolimod) en el eyaculado seminal, en estado de equilibrio, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación: La biotransformación de Fingolimod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente mediada por la isoenzima citocromo P450 4F2 y la posterior

degradación de tipo de ácidos grasos a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod. Fingolimod se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 humano con una contribución menor de CYP 2D6, 2E1, 3A4, y 4F12. Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden alterar la exposición al Fingolimod o Fingolimod-fosfato. La participación de varias isoenzimas CYP en la oxidación del Fingolimod sugiere que el metabolismo del fármaco no quedaría sujeto a una inhibición sustancial ante la presencia de un inhibidor de una isoenzima CYP específica única. Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, 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 $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ($T_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, 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 del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días. 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.

Poblaciones especiales

Género y raza: La farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico como tampoco en pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Disfunción hepática: En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la C_{max} de Fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó en un 12%, 44%, y 103%, respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C_{max} de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C) (ver CONTRAINDICACIONES). Fingolimod debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

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 (a partir de los 10 años de edad), las concentraciones de fingolimod-fosfato aumentan de forma aparentemente proporcional a la dosis entre 0,25 mg y 0,5 mg.

La concentración de fingolimod-fosfato en el estado de equilibrio es aproximadamente un 25% menor en pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores) después de la administración diaria de 0,25 mg o 0,5 mg de fingolimod en comparación con a la concentración en pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg una vez al día. No hay datos disponibles para pacientes pediátricos menores de 10 años.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION

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

Posología

En adultos, la dosis recomendada de Finglid es de una cápsula de 0,5 mg administrada oralmente una vez al día.

En pacientes pediátricos (a partir de los 10 años de edad), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con peso corporal \leq 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.

- Pacientes pediátricos con peso corporal $>$ 40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Los pacientes pediátricos que comienzan con cápsulas de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso corporal estable superior a 40 kg deben cambiarse a cápsulas de 0,5 mg.

Al cambiar de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda repetir la misma monitorización de la primera dosis que para el inicio del tratamiento.

Finglid no está disponible en dosis de 0,25 mg. Para esta dosificación se deben utilizar otros medicamentos que contengan fingolimod disponibles en el mercado.

Fingolimod puede tomarse indistintamente con los alimentos o durante los intervalos entre las comidas.

Las cápsulas deben tragarse siempre intactas, sin abrirlas.

Monitoreo de la primera dosis y del inicio cuando se interrumpe el tratamiento:

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

- 1 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 continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Alteración de la función renal

Fingolimod no ha sido especialmente estudiado en pacientes con alteración renal en los ensayos clínicos de pacientes con EM. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función renal leve a moderada.

Alteración de la función hepática

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

Pacientes diabéticos

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus concomitante. Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular estos pacientes debe ser sometido a exámenes oftalmológicos periódicos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fingolimod en niños menores de 10 años. No hay datos disponibles.

Hay datos muy limitados disponibles en niños de entre 10 y 12 años.

Forma de administración:

Este medicamento se administra por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III/IV que haya requerido hospitalización.
- Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado o enfermedad del seno coronario, al menos que el paciente cuente con un marcapasos funcional.
- Pacientes con intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III (ver sección Advertencias y precauciones).
- Síndrome de inmunodeficiencia conocido.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).
- Neoplasias activas.
- Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver secciones “Advertencias y precauciones” y “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia y alteraciones en la conducción cardíaca

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio.

Bradiarritmia

Luego de la primera dosis de Fingolimod, el descenso en la frecuencia cardíaca comienza dentro de la primera hora de administración. El primer día, la reducción máxima de la frecuencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las 6 horas de administración y se recupera, aunque sin alcanzar los valores basales, de 8 a 10 horas post-dosis. En virtud de la variación fisiológica diurna, existe un segundo período de reducción en la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis. En algunos pacientes, la reducción en la frecuencia cardíaca durante el segundo período es mayor que la disminución observada en las primeras 6 horas. Frecuencias cardíacas menores a 40 latidos por minuto fueron raramente observadas. En estudios controlados, eventos adversos vinculados con bradicardia sintomática luego de la primera dosis fueron reportados en el 0,5% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg pero en ningún paciente que recibió placebo. Los pacientes que experimentaron bradicardia generalmente permanecieron asintomáticos, pero algunos pacientes manifestaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y dolor pectoral que usualmente resolvió dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Luego de la segunda dosis, puede ocurrir una nueva disminución en la frecuencia cardíaca en comparación con aquella previa a esta segunda dosis, pero la magnitud de este cambio es menor que aquel observado después de la primera dosis. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca retorna a los valores basales al mes de tratamiento crónico.

Si es necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por fingolimod puede revertirse con dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y medición de la presión arterial antes y 6 horas después de la primera dosis de Fingolimod. Todos los pacientes deben ser monitoreados por un período de 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con determinaciones horarias de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El monitoreo electrocardiográfico continuo (en tiempo real) durante este período de 6 horas es recomendable.

Se recomiendan las mismas precauciones que con la primera dosis cuando se cambia a los pacientes del 0,25 mg a la dosis diaria de 0,5 mg.

En caso de ocurrencia de síntomas relacionados con bradiarritmia posteriores a la administración, debe iniciarse el manejo clínico apropiado y deberá continuar el control hasta que los síntomas hayan resuelto. En el caso de que un paciente requiera una intervención farmacológica durante el seguimiento tras la primera dosis, debe realizarse un monitoreo durante la noche en un centro médico y se debe repetir el control de la primera dosis después de la segunda dosis de Finglid.

Si el ritmo cardíaco a las 6 horas es el más bajo desde que se administró la primera dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico en el corazón podría no haberse manifestado aún), la vigilancia debe extenderse al menos 2 horas más y hasta que el ritmo cardíaco se incremente nuevamente. Además, si después de 6 horas la frecuencia cardíaca 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 hasta menores de 12 años, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o un agravamiento del bloqueo AV o un intervalo QTc \geq 500 ms, el seguimiento debe prolongarse (por lo menos, supervisión durante la noche), y hasta que los hallazgos hayan resuelto. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también determina la extensión del monitoreo (con supervisión por lo menos durante la noche).

Los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden reaparecer tras la reintroducción del tratamiento con Finglid dependiendo de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Finglid. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis que para el inicio del tratamiento cuando se interrumpe el tratamiento por:

- 1 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 una duración más corta que la anterior, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo planeado.

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos tratados con fingolimod. En caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurarse de que no haya signos o síntomas de isquemia miocárdica asociados. Si se sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves o bradicardia significativa, Finglid no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc > 470). mseg [mujer adulta], QTc > 460 mseg [mujer pediátrica] o > 450 mseg [hombre adulto y pediátrico]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave (ver también CONTRAINDICACIONES). En tales pacientes, se debe considerar el tratamiento con Finglid solo si los beneficios anticipados superan los riesgos potenciales, y se debe buscar el consejo de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el control más apropiado. Se recomienda una monitorización prolongada al menos durante la noche para el inicio del tratamiento.

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Los fármacos antiarrítmicos clase Ia y III han sido asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Debido a que el comienzo del tratamiento con Fingolimod reduce la frecuencia cardíaca, Fingolimod está contraindicado en pacientes que utilizan estos medicamentos. (ver CONTRAINDICACIONES).

La experiencia con Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo, o digoxina), y el inicio de la terapia con Fingolimod en pacientes tratados con estos medicamentos puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco. Si se considera en estos pacientes la utilización de Fingolimod, la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, dicho especialista establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver Interacciones farmacológicas).

Se recomienda que a los pacientes con un riesgo mayor de bradicardia o que no podrían tolerarla, se les mantenga en observación cardiovascular por más de 6 horas. La observación prolongada debe incluir observación continua con electrocardiograma,

que continúe hasta el día siguiente. Entre los pacientes con mayor riesgo se encuentran:

- Quienes tienen bradicardia severa después de administrárseles la primera dosis.
- Quienes tienen ciertos trastornos preexistentes y que no puedan tolerar bien la bradicardia.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca o conducción atrioventricular.
- Quienes tienen una prolongación del intervalo QT (un tipo de anomalía en la frecuencia cardíaca) antes de comenzar a tomar Fingolimod o en cualquier momento durante el periodo de observación cardiovascular.
- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardíaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.

Bloqueo atrioventricular (Bloqueo AV)

El comienzo del tratamiento con Fingolimod se ha asociado con retraso de la conducción AV. En ensayos clínicos controlados, se informaron reacciones adversas consistentes en bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG) después de la primera dosis en el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg, pero no en los pacientes con placebo. En el 0,1% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg también se identificó bloqueo AV de segundo grado después de la primera dosis, pero en ningún paciente con placebo. En un estudio de 698 pacientes con datos de control obtenidos del monitoreo Holter de 24 horas después de la primera dosis (n=351 con Fingolimod 0,5 mg y n=347 con placebo), se reportó bloqueo AV de segundo grado, generalmente tipo Mobitz I (Wenckebach) y/o II, en el 3,7% (n=13) de los pacientes que recibieron Fingolimod y en el 2% (n=7) de los pacientes con placebo. Las anomalías en la conducción fueron generalmente pasajeras y asintomáticas, y se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento aunque ocasionalmente requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol. Un paciente desarrolló síncope y bloqueo de AV completo después de la primera dosis de Fingolimod 1,25 mg (una dosis superior a la recomendada) en un estudio no controlado.

Intervalo QT

En un estudio 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 QTc1 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 del Fingolimod sobre la prolongación del intervalo QTc1. El tratamiento con Fingolimod no se asoció con un aumento persistente en la incidencia de valores atípicos del intervalo QTc1, ya fuese éste 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 pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, como por ejemplo hipokalemia, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalol).

Los pacientes no deben dejar de tomar Fingolimod sin antes consultar con su médico. Deben comunicarse con su médico y buscar atención inmediata si tienen mareos, cansancio, frecuencia cardiaca irregular o palpitaciones, todos indicios de que la frecuencia cardiaca está disminuyendo.

Efectos inmunosupresores

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 linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento 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, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso

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 periodo de 6 meses previo al inicio de la terapia). Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica en el mes 3 y luego, al menos, anualmente, así como cuando existan signos de infección. El recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9 / l$, si se confirma, debe llevar a la interrupción del tratamiento hasta la recuperación, porque en los estudios clínicos, el tratamiento con fingolimod se interrumpió en pacientes con recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9 / l$. El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

Los efectos de Finglid sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver Reacciones Adversas). En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse 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. En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Finglid y antes de reiniciar el tratamiento debe considerarse 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 meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod Accord 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 Finglid. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariola 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 Finglid (ver Reacciones Adversas). El inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Meningitis criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (una infección por hongos), en ocasiones mortales, en el entorno poscomercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce una relación exacta con la duración del tratamiento (ver Reacciones Adversas). Pacientes con síntomas y signos compatibles con meningitis criptocócica (p. Ej., Dolor de cabeza acompañado de cambios mentales como confusión, alucinaciones y / o cambios de personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, debe suspenderse fingolimod e iniciarse el tratamiento adecuado. Se debe realizar una consulta multidisciplinaria (es decir, con un especialista en enfermedades infecciosas) si se justifica el reinicio de fingolimod.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingolimod 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 producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab. Aunque el riesgo estimado parece aumentar con la exposición acumulada a lo largo del tiempo, se desconoce una relación exacta con la duración del tratamiento. Se han producido casos adicionales de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección 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. Durante las RNM 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 RNM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada.

Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RNM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con fingolimod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

Infección por el virus del papiloma humano

Se han notificado casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH), incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, durante el tratamiento con fingolimod en el entorno poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod, se debe considerar la vacunación contra el VPH antes de iniciar el tratamiento con fingolimod teniendo en cuenta las recomendaciones

de vacunación. Se recomienda la detección del cáncer, incluida la prueba de Papanicolaou, según el estándar de atención.

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. Algunos pacientes presentan visión borrosa o una disminución en la agudeza visual, pero otros pueden no presentar síntomas y se les diagnostica edema macular en un examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejora o se resuelve después de la interrupción del fármaco, pero algunos pacientes tuvieron una pérdida residual de agudeza visual después de la resolución del edema macular. Igualmente se recomienda una evaluación oftalmológica basal y a los 3-4 meses después de iniciado el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento se les debe realizar una evaluación del fondo del ojo incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. No se ha estudiado fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que los pacientes con EM que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, sean sometidos a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y también durante el tratamiento de manera regular. No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod se ha informado un aumento de las enzimas hepáticas, en particular alanina aminotransaminasa (ALT) pero también gamma glutamiltransferasa (GGT) y aspartato transaminasa (AST). Durante los ensayos clínicos, el 8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de las transaminasas hepáticas 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. En los ensayos clínicos el tratamiento con 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 estudios clínicos, las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque la mayoría ocurrió dentro de 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 (Ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod. Un hepatograma con 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, las transaminasas hepáticas deben controlarse al cumplirse 1, 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y de forma periódica después de los 12

meses y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento. 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 (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con Finglid 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 causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con Finglid 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/u orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas, y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de la exclusión de otra causa de daño hepático, y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

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.

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, lo cual se detectó aproximadamente al 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.

Efectos respiratorios

Se han observado leves disminuciones dosis-dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de la espirometría y en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que comenzaron en el primer mes de tratamiento con Fingolimod y permanecieron estables luego. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tratamiento previo con inmunosupresores

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, dimetilfumarato 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 semi-vida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune 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 inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia).

Generalmente se puede iniciar Fingolimod tras la interrupción de interferón o acetato 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 en 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 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.

El uso de Corticoides de manera concomitante y prolongada debe ser cuidadosamente evaluado

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 FINGOLIMOD.

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

Procesos neoplásicos 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 inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización 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 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 y
- deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver secciones “Contraindicaciones”, “Fertilidad, embarazo y lactancia” y la información incluida en el material informativo para el médico).
- Deben consultar con un ginecólogo quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumefactas

Se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas con la recaída de la EM en el entorno posterior a la comercialización. En caso de recaídas graves, se debe realizar una resonancia magnética para excluir lesiones tumefactas.

El médico debe considerar la suspensión de Fingolimod caso por caso, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod. Esto generalmente se ha observado dentro de las 12 semanas posteriores a la interrupción de fingolimod, pero también se ha informado hasta 24 semanas después de la interrupción de fingolimod. Por tanto, se indica precaución al interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la interrupción de fingolimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de una actividad de la enfermedad excepcionalmente alta y se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y

síntomas relevantes e iniciar el tratamiento apropiado según sea necesario (ver “Interrupción del tratamiento” a continuación).

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. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento, aunque la recuperación completa puede ser significativamente más larga en algunos pacientes. 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 aditivo sobre el sistema inmune, por lo que se recomienda precaución.

También se indica precaución al interrumpir el tratamiento con fingolimod debido al riesgo de un rebote (ver “Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)” más arriba). Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod, se debe monitorizar a los pacientes durante este tiempo para detectar signos relevantes de un posible rebote.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar al de adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones para adultos también se aplican a pacientes pediátricos. En particular, debe tenerse en cuenta lo siguiente al prescribir Finglid a pacientes pediátricos:

- Se deben seguir las precauciones en el momento de la primera dosis (ver “Bradiarritmia” más arriba). Se recomiendan las mismas precauciones que con la primera dosis cuando se cambia a los pacientes de la dosis diaria de 0,25 mg a la de 0,5 mg.
- En un ensayo pediátrico controlado con fingolimod, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, estado de ánimo deprimido y depresión con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingolimod en comparación con pacientes tratados con interferón beta-1a. Se requiere precaución en este subgrupo de población (ver “Población pediátrica” en la Reacciones Adversas).
- Se han observado aumentos leves aislados de bilirrubina en pacientes pediátricos tratados con fingolimod.
- Se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las vacunas de acuerdo con las pautas de inmunización vigentes antes de comenzar la terapia con Finglid (consulte “Infecciones” más arriba).
- Se dispone de datos muy limitados en niños de entre 10 y 12 años, de menos de 40 kg o en estadio de Tanner <2 (ver secciones Reacciones Adversas). Se requiere precaución en estos subgrupos debido al conocimiento muy limitado disponible del estudio clínico.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Interacciones farmacológicas

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores 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 efectuados en EM, el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo breve de corticosteroides no se asoció con un incremento en las tasas de infecciones.

Vacunación

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

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol en un ensayo de interacción en voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. Durante el inicio del tratamiento con Fingolimod en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debe tenerse cautela debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. Si se considera el tratamiento con Fingolimod Accord en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco 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 disminuyen el ritmo cardíaco.

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 una fuerte inducción de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras influyan en la disposición de fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición al Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC). Debe tenerse precaución con fármacos que pueden inhibir la isoenzima CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos 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 CYP3A4, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de sus 13 metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. No se recomienda la administración concomitante con Hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metabolizan 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. 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 estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo, no se espera que Fingolimod tenga un efecto sobre su exposición. Se debe usar con precaución la combinación de Fingolimod con inductores potentes de CYP450.

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 (ver sección “Contraindicaciones”). 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 y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con “FINGLID” ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección “Advertencias y Precauciones”). 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 (ver sección “Advertencias y Precauciones”).

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos de 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 frecuentes fueron las siguientes:

- Afección cardíaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías muscoesqueléticas

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 (ver sección “Información preclínica”). 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 (ver sección “Contraindicaciones”). El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver sección “Advertencias y precauciones”). Si una mujer 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.

Lactancia

Durante la lactancia, Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados (ver sección “Advertencias y precauciones”). Debido a la posibilidad de que Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben FINGLID deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), 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) en varias especies, y solo en ratas los vasos sanguíneos (vasculopatía), en 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 en ratas de dos años de duración y con dosis orales de Fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg (que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg), no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones se observó un incremento en la incidencia de linfoma maligno en dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 0,5 mg. Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico en los estudios en animales. Fingolimod no tuvo efecto en el recuento/movilidad del esperma o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), lo que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o superiores. 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, en dosis de 1,5 mg/kg y superiores, se observó un aumento de la mortalidad embrionofetal, y en dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios con animales jóvenes

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes mostraron efectos leves sobre la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa californiana (KLH), que no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de fingolimod en animales jóvenes fueron comparables a los observados en ratas adultas a niveles de dosis similares, con la excepción de los cambios en la densidad mineral ósea y la alteración neuroconductual (respuesta de

sobresalto auditivo reducida) observada a dosis de 1,5 mg / kg y más en animales jóvenes y la ausencia de hipertrofia del músculo liso en los pulmones de las ratas jóvenes.

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%).

La frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. con Fingolimod 0,5 mg se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Gripe
Sinusitis

Frecuentes: Infecciones por virus herpes
Bronquitis

Poco frecuentes: Tiñas versicolor
Neumonía

Frecuencia no conocida:
Leucoencefalopatía
multifocal progresiva**
Infecciones
criptococócicas.**

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. 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

Leucopenia

Poco
frecuentes:
Trombocitopenia

Desconocidas: Anemia hemolítica autoinmune***
Edema periférico***

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al principio del tratamiento***

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Depresión
Poco frecuentes: Animo depresivo

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Dolor de cabeza
Frecuentes: Mareo

Migraña

Poco frecuentes: convulsión

Raros: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*

Desconocidos Exacerbación grave de la enfermedad tras interrupción del tratamiento***

Trastornos oculares:

Frecuentes: Visión borrosa

Poco frecuentes: Edema macular

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Bradicardia
Bloqueo auriculoventricular

Muy raro: Inversión de la onda T***

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: Tos
Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea
Poco frecuente: Náuseas***

Trastornos hepatobiliares

Desconocida: Insuficiencia hepática aguda***

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Eczema
Alopecia
Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Dolor de espalda
Frecuente: Mialgia, Artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Incremento de las enzimas hepáticas (ALT, GGT, ATM)
Frecuentes:

Poco frecuentes: Pédida de peso***
Incremento de triglicéridos sanguíneos
Disminución del recuento de neutrófilos

* La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica) (ver Advertencias y Precauciones).

*** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas***Infecciones***

En los ensayos clínicos efectuados en 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, neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección diseminada por herpes, incluidos casos mortales, incluso con la dosis de 0,5 mg.

Se han notificado 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 fatales.

Se han notificado casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH), incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, durante el tratamiento con fingolimod en el entorno poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod, se debe considerar la vacunación contra el VPH

antes de iniciar el tratamiento con fingolimod teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda la detección del cáncer, incluida la prueba de Papanicolaou, según el estándar de atención.

Edema macular

En los ensayos clínicos en EM, el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. En algunos pacientes se manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros la lesión fue asintomática y se diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es más elevada en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus, una enfermedad que asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal en los que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

Al inicio del tratamiento, Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco que también puede estar asociada con retraso de la conducción auriculoventricular. En los ensayos clínicos en EM, la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció después de 6 horas luego del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos se observó raramente en los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió a los valores basales luego de aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio de la terapia.

En los ensayos clínicos en EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma) en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2% de los pacientes en tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En el entorno poscomercialización, se han observado informes aislados de bloqueo AV completo transitorio que se resuelve espontáneamente durante el período de seguimiento de seis horas después de la primera dosis de fingolimod. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, un paciente tratado con Fingolimod 0,5 mg recibió tratamiento con isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

En el entorno posterior a la comercialización, se han producido acontecimientos aislados de aparición retardada, incluida la asistolia transitoria y la muerte inexplicable,

en las 24 horas siguientes a la primera dosis. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y / o enfermedades preexistentes. La relación de tales eventos con el fingolimod es incierta.

Presión arterial

En los ensayos clínicos en EM, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio cercano a 3 mm de Hg de la presión sistólica y de casi 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. En el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En el entorno poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes de inicio del tratamiento y el primer día de tratamiento que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la suspensión de fingolimod (ver también Advertencias y Precauciones).

Transaminasas hepáticas

Se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes adultos y pediátricos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod. En los ensayos clínicos en EM, el 8% y 1,8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas hepáticas ≥ 3 veces el LSN y ≥ 5 veces el LSN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas la cual podría estar relacionada con el medicamento. La mayoría de las elevaciones ocurrieron durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (n=10 con 1,25 mg, n=2 con 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas ≥ 5 veces el LSN y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, estas elevaciones volvieron a los valores normales en 5 meses aproximadamente.

Alteraciones del sistema nervioso

Raramente se han notificado casos de afecciones del sistema nervioso ocurridos en pacientes tratados con las dosis más elevadas de Fingolimod (1,25 o 5,0 mg), incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos con síntomas similares a encefalomiélitis diseminada aguda.

Se han notificado casos de convulsiones, incluido el estado epiléptico, con el uso de fingolimod en estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

Durante el primer mes de tratamiento con Fingolimod se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el mes 24 de tratamiento, la disminución de los valores basales, en porcentaje del valor de referencia teórico del VEF₁, 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 y 2,7% para placebo.

Linfomas

Durante el programa clínico y la etapa de post-comercialización se han notificado casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo para virus Epstein Barr (EBV) La incidencia de casos de linfoma no Hodgkin (células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos de lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en el entorno posterior a la comercialización, incluidos casos de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide).

Síndrome hemofagocítico

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SPH) con desenlace mortal en pacientes tratados con fingolimod en el contexto de una infección. El SPH es una enfermedad poco común que se ha descrito en asociación con infecciones, inmunosupresión y una variedad de enfermedades autoinmunes.

Población pediátrica

En un ensayo pediátrico controlado (D2311), el perfil de seguridad en pacientes pediátricos (de 10 años a menos de 18 años de edad) que recibieron 0,25 mg o 0,5 mg de fingolimod al día fue en general similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, se observaron más trastornos neurológicos y psiquiátricos en el estudio. Se necesita precaución en este subgrupo debido al conocimiento muy limitado disponible del estudio clínico.

En el estudio pediátrico, se notificaron casos de convulsiones en el 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

Se sabe que la depresión y la ansiedad ocurren con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple. También se han notificado depresión y ansiedad en pacientes pediátricos tratados con fingolimod.

Se han observado aumentos leves de bilirrubina aislados en pacientes pediátricos tratados con fingolimod.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

SOBREDOSIFICACION

Dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas en voluntarios sanos. A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con reactividad de la pequeña vía aérea. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo con hemodiálisis ni con plasmaféresis. La disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza dentro de una hora después de la primera dosis y es más pronunciada dentro de las 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de fingolimod

persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente durante los días posteriores de tratamiento (ver sección Advertencias y Precauciones para más detalles). Se han notificado casos de conducción auriculoventricular lenta, con informes aislados de bloqueo AV completo transitorio que se resuelve 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 cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm, <55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o <60 lpm en pacientes pediátricos e 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 msec, 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 incluyendo la monitorización durante toda la noche.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 500 cápsulas, siendo la última PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.998.
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-51527147- IVAX - Prospectos - Certificado N56.998

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.02 09:16:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.02 09:16:51 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

FINGLID®

FINGOLIMOD

Cápsulas 0,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod (como Clorhidrato)	0,50 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

Cada cápsula dura de gelatina contiene:

Dióxido de Titanio 2,9079%

Gelatina c.s.p. 100 %

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MÉDICO.**

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORMESELO A SU MÉDICO.**

Consulte a su médico si los síntomas empeoran o no mejoran

Siga las instrucciones de uso.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

FINGLID® pertenece a una clase de medicamentos conocidos como “moduladores de los receptores de la esfingosina fosfato”. Es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente, recurrente particularmente en pacientes adultos y en niños y adolescentes (a partir de los 10 años de edad) que no responden al tratamiento de EM o para aquellos que desarrollan EM grave. Se administra en forma de cápsulas.

No cura la esclerosis múltiple, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de aparición de las discapacidades físicas debidos a la enfermedad (progresión de la discapacidad).

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La EM es una afección a largo plazo que afecta el sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la médula espinal. En la EM, la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) alrededor de los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. A esto se le llama desmielinización.

La EM remitente-recurrente se caracteriza por ataques repetidos (recaídas) de síntomas del sistema nervioso que reflejan la inflamación dentro del SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero generalmente involucran dificultad para caminar, entumecimiento, problemas de visión o alteración del equilibrio. Los síntomas de una recaída pueden desaparecer completamente cuando la recaída haya pasado, pero algunos problemas pueden permanecer.

¿Cómo funciona Finglid?

Finglid ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal.

Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Finglid también reduce algunas de las respuestas inmunitarias de su organismo

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR FINGLID® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

FINGLID®, puede causar una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, hace que los latidos del corazón sean más lentos) al inicio del tratamiento.

También puede volver irregulares los latidos del corazón, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día.

La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de un mes.

Si su ritmo cardíaco se enlentece después de la primera dosis, podría sentirse mareado o cansado, podría ser consciente de la lentitud de su frecuencia cardíaca. Si la frecuencia de su corazón se reduce mucho o si le sobreviene una caída de la tensión arterial, podría necesitar usted un tratamiento inmediato.

Antes de iniciar el tratamiento con FINGLID® se le hará un primer electrocardiograma (ECG) con el fin de verificar el estado de su corazón; después de haber tomado la primera dosis de FINGLID®, al final del período de observación de 6 horas, se le hará un segundo electrocardiograma.

Permanecerá usted bajo los cuidados de un profesional sanitario, que verificará cada hora su frecuencia cardíaca y su tensión arterial durante un período de 6 horas.

En caso de que el trazado de su electrocardiograma muestre anomalías o una frecuencia cardíaca lenta al final del período de observación de 6 horas, quizá haya que prolongar la observación durante más tiempo a cargo de un profesional sanitario incluso durante la noche si es necesario.

Esta misma recomendación puede aplicarse en el caso de que usted esté iniciando nuevamente el tratamiento después de una interrupción en la terapéutica.

No debe utilizar este producto si:

- Ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III / IV en los últimos 6 meses.
- Tiene ciertos tipos de latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia), incluidos pacientes en los que el electrocardiograma (ECG) muestra un intervalo QT prolongado antes de comenzar con el tratamiento.
- Pacientes con intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos Clase Ia o Clase III (ver sección Advertencias y precauciones).
- Está en tratamiento con sustancias para los latidos irregulares del corazón tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol.
- Tiene respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario)
- Tiene una infección grave o activa o una infección crónica activa como tuberculosis o hepatitis
- Es alérgico a algunos de sus componentes.
- Está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.
- Tiene un cáncer activo
- Tiene problemas graves en el hígado

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, informe a su médico antes de tomar FINGLID®

Antes de tomar FINGLID®, debe informar a su médico si recibe:

- medicamentos contra las arritmias como quinina, procainamida, amiodarona o sotalol.
- Medicamentos que aminoran los latidos del corazón, como betabloqueantes, atenolol, verapamil, diltiazem o ivabradin, digoxina, agentes anticolinesteráticos o pilocarpina. Su médico puede decidir no administrar FINGLID® y pedirle que visite a un cardiólogo previo al uso de esta medicación.
- Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmunitario incluidas otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, como β interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, dimetil fumarato, teriflunomida, Alemtuzumab o corticosteroides debido a un posible efecto aditivo en el sistema inmunitario.
- Vacunas. Si usted necesita recibir una vacuna, busque primero el consejo de su médico. Durante el tratamiento con FINGLID® y hasta dos meses luego de su finalización, vacunas a virus vivos atenuados están contraindicadas
- Corticosteroides
- Antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos como carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan.

Antes de tomar FINGLID®, debe informar a su médico si:

Si los latidos de su corazón son irregulares o anormales o si sufre síntomas de frecuencia cardíaca lenta (por ejemplo, mareos, náuseas o palpitaciones) Si tiene antecedentes de pérdida repentina del conocimiento o desmayos (síncope).

Si padece una enfermedad grave del corazón, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos cerebrales; si durante el sueño respira usted con suma dificultad o se le detiene la respiración (apnea del sueño no tratada); si corre el riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco o ya los ha padecido(lo que se denomina prolongación del espacio QTc o del trazado electrocardiográfico). Si tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular

Si Ud. no tiene antecedentes de varicela o no ha sido vacunado contra el virus de la varicela. Su médico evaluará su estado de anticuerpos contra este virus, y puede decidir vacunarlo si Ud. no tiene los anticuerpos contra este virus. En este caso Ud. comenzará el tratamiento con FINGLID® un mes después de que el ciclo de vacunación haya sido completado.

Si tiene pensado recibir una vacuna debe avisar a su médico. Usted no debe recibir ciertos tipos de vacunas. Por ejemplo vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento con FINGLID® y hasta dos meses después de su finalización.

FINGLID® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Este efecto se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción. Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con FINGLID® (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (los cuales pueden ser síntomas de meningitis), contacte inmediatamente con su médico. Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico lo antes posible, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte

Antes de iniciar tratamiento con FINGLID® su médico confirmará que tiene suficientes glóbulos blancos en sangre y puede que requiera repetir los controles en forma regular.

Si padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular, ver a continuación), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si sufre de diabetes. El médico puede solicitar que le examinen a usted el ojo antes de comenzar el tratamiento con FINGLID® y de forma periódica durante el tratamiento.

Si sufre cualquier tipo de alteración visual durante el tratamiento, debe informar a su médico. Los mismos se manifiestan por visión borrosa, mancha ciega en el campo visual, problemas en la visión de colores. Los antecedentes de diabetes o uveítis aumentan las posibilidades de padecer edema macular.

Si tiene problemas de hígado usted deberá hacerse un análisis de sangre antes de comenzar con FINGLID® para verificar su función hepática. FINGLID® puede afectar la función hepática. Los problemas hepáticos suelen manifestarse por coloración amarillenta de piel y ojos, así como cambios en el color de la orina y la materia fecal. Si presenta alguno de estos síntomas, consulte e informe a su médico.

Si tiene presión arterial alta o problemas pulmonares graves o tos de fumador. FINGLID® puede dar leve aumento de presión arterial por lo cual su médico querrá controlar su presión arterial en forma regular. FINGLID® también tiene efectos sobre la función pulmonar.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) Raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con FINGLID®. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con FINGLID®.

Carcinoma de células basales (CCB) En pacientes con EM que han sido tratados con FINGLID® se han notificado casos de carcinoma de células basales (CCB), un tipo de cáncer de piel. Informe a su médico si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas (pueden ser signos de CCB).

Antes de comenzar el tratamiento con FINGLID®, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con FINGLID®. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

Antes de iniciar el tratamiento con FINGLID® su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada.

¿CÓMO DEBO TOMAR ESTE MEDICAMENTO?

El tratamiento con FINGLID® debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

La dosis recomendada es:

Adultos:

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

Niños y adolescentes (a partir de 10 años):

La dosis depende del peso corporal.

- Niños y adolescentes con un peso corporal igual o inferior a 40 kg: una cápsula

de 0,25 mg al día.

- Niños y adolescentes con un peso corporal superior a 40 kg: una cápsula de 0,5 mg al día.

Los niños y adolescentes que comienzan con una cápsula de 0,25 mg al día y luego alcanzan un peso corporal estable por encima de los 40 kg recibirán instrucciones de su médico para que cambien a una cápsula de 0,5 mg al día. En este caso, se recomienda repetir el período de observación de la primera dosis.

FINGLID® solo está disponible en cápsulas duras de 0,5 mg que no son adecuadas para niños y adolescentes con un peso corporal igual o inferior a 40 kg.

Otros medicamentos que contienen fingolimod están disponibles en dosis de 0,25 mg. Consulte a su médico.

No exceda la dosis recomendada.

FINGLID® se administra por vía oral.

Tome FINGLID® una vez al día con un vaso de agua. Las cápsulas de FINGLID® siempre deben tragarse intactas, sin abrirlas. FINGLID® puede tomarse con o sin alimentos.

Tomar FINGLID® a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicamento.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo debe tomar FINGLID®, hable con su médico.

Si tomó más cápsulas de lo debido: contacte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir observar la frecuencia cardíaca y presión arterial a cada hora, realizar un ECG y puede decidir monitorearlo durante la noche.

Si olvida tomar una cápsula: No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada. Si ha estado tomando FINGLID® durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Si ha estado tomando FINGLID® durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un periodo de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Si interrumpe el tratamiento con Finglid

Nunca debe interrumpir el tratamiento con FINGLID® ni cambiar la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico. FINGLID® permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto. Después de interrumpir el tratamiento con FINGLID® podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento con EM. Si debe reanudar el tratamiento con esta medicación tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con FINGLID® después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

Su médico decidirá si es necesario controlarlo y de qué manera después de dejar de tomar FINGLID®. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con FINGLID®. Esto puede ser grave.

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

¿CUÁLES SON LAS REACCIONES ADVERSAS QUE PUEDE TENER ESTE MEDICAMENTO?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares)
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas
- Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia y también se han notificado en pacientes pediátricos tratados con Finglid.
- Pérdida de peso.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Neumonía, con síntomas como la fiebre, tos, dificultad para respirar
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picor, sangrar o ulcerarse
- Convulsiones, ataques (más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos)

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

Muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T)
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi)

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

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picazón o prurito hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probables que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Finglid
- Signos de enfermedad del hígado (incluyendo insuficiencia hepática), tales como tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia), náuseas o vómitos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), orina oscura

(de color marrón), menos apetito de lo habitual, cansancio y resultados anómalos de las pruebas de la función del hígado. En un número pequeño de casos, la insuficiencia hepática podría conllevar un trasplante de hígado.

- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible

- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión

- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.

- Tras la interrupción del tratamiento con Finglid, pueden reaparecer los síntomas de la EM y pueden ser peores de lo que eran antes o durante el tratamiento.

- Forma autoinmune de anemia (descenso en la cantidad de glóbulos rojos) en la que se destruyen los glóbulos rojos (anemia hemolítica autoinmune).

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

Otros efectos adversos Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre

- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)

- Dolor de cabeza

- Diarrea

- Dolor de espalda

- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas

- Tos

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)

- Mareo

- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)

- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)

- Debilidad

- Sarpullido con picazón o prurito, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)

- Picazón o prurito

- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)

- Pérdida de cabello

- Dificultad para respirar

- Depresión

- Visión borrosa

- Hipertensión (Finglid puede producir un leve aumento de la presión arterial)

- Dolor muscular

- Dolor en las articulaciones

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

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

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

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

- Inflamación periférica

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

Si nota alguno de estos efectos secundarios u otros no mencionados en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico.

Comunicación de sospecha de reacciones adversas:

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Mujeres en edad fértil

Si FINGLID® se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con FINGLID® su médico le explicará los riesgos que existen y le pedirá que se haga un test de embarazo para asegurarse que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma FINGLID®.

Durante el tratamiento con FINGLID® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (ver sección "Embarazo y Lactancia"). Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con esta medicación y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento. Si se queda embarazada durante el tratamiento con FINGLID®, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo

mejor para usted y su bebé. Durante el tratamiento con FINGLID® no deberá dar el pecho. FINGLID® pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que FINGLID® pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de FINGLID®. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

Empeoramiento de la Esclerosis múltiple tras la interrupción del tratamiento FINGLID® No deje de tomar FINGLID® ni cambie la dosis que le han recetado sin comentarlo antes con su médico.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con FINGLID®, ya que podría ser grave

EMBARAZO y LACTANCIA

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No use FINGLID® durante el embarazo, ni si tiene intención de quedars embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedars embarazada y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces. Si FINGLID® se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a FINGLID® durante el embarazo es aproximadamente 2 veces más que la observada en la población general (donde la tasa de malformaciones congénitas es aproximadamente 2-3%). Las malformaciones comunicadas más frecuentemente incluyeron malformaciones cardíacas, renales y muscoesqueléticas.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- Antes de iniciar el tratamiento con FINGLID® su médico le informará acerca del riesgo para el feto y le pedirá la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada, y,
- Durante el tratamiento con FINGLID® y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar medidas anticonceptivas eficaces para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico ginecólogo acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedars embarazada mientras toma FINGLID®.

Si queda embarazada durante el tratamiento con FINGLID® informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver sección "Contraindicaciones": "Si interrumpe el tratamiento con FINGLID®" y también sección "Posibles efectos adversos"). Le realizan un tratamiento prenatal específico.

Lactancia

Durante el tratamiento con FINGLID® no deberá dar el pecho. FINGLID® pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar FINGLID®:

- si tiene problemas respiratorios serios durante el sueño (apnea del sueño grave).
- si le han dicho que tiene un electrocardiograma anormal.
- si padece síntomas de frecuencia cardíaca lenta (por ejemplo, mareos, náuseas o palpitaciones).
- si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca (como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesteráticos o pilocarpina).
- si tiene antecedentes de pérdida repentina del conocimiento o desmayos (síncope).
- si planea vacunarse.
- si nunca ha tenido varicela.
- si tiene o ha tenido alteraciones visuales u otros signos de hinchazón en el área de la visión central (mácula) en la parte posterior del ojo (una condición conocida como edema macular, ver más abajo), inflamación o infección del ojo (uveítis), o si tiene diabetes (que puede causar problemas en los ojos).
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene la presión arterial alta que no puede controlarse con medicamentos.
- si tiene problemas pulmonares graves o tos de fumador.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico antes de tomar FINGLID®.

Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia) y latidos cardíacos irregulares

Al comienzo del tratamiento o después de tomar la primera dosis de 0,5 mg cuando se cambia de una dosis diaria de 0,25 mg, FINGLID® hace que la frecuencia cardíaca disminuya. Como resultado, puede sentirse mareado o cansado, o ser consciente de los latidos de su corazón, o su presión arterial puede bajar. Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico, porque es posible que necesite tratamiento de inmediato. FINGLID® también puede causar latidos cardíacos irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos cardíacos irregulares generalmente vuelven a la normalidad en menos de un día. Por lo general, la frecuencia cardíaca lenta vuelve a la normalidad en un mes.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en la clínica durante al menos 6 horas, con mediciones de pulso y presión arterial cada hora, después de tomar la primera dosis de FINGLID® o después de tomar la primera dosis de 0,5 mg cuando cambie de 0,25 mg. dosis diaria, de modo que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos secundarios al inicio del tratamiento. Debería realizarse un electrocardiograma antes de la primera dosis de FINGLID® y después del período de seguimiento de 6 horas. Su médico puede controlar su electrocardiograma continuamente durante ese tiempo. Si después del período de 6 horas tiene una frecuencia cardíaca muy lenta o en disminución, o si su electrocardiograma muestra anomalías, es posible que deba ser monitoreado por un período más largo (al menos 2 horas más y posiblemente durante la noche) hasta que se hayan resuelto. Lo mismo puede aplicarse si está reanudando el tratamiento con FINGLID® después de una interrupción del tratamiento, dependiendo de la duración de la interrupción y de cuánto tiempo ha estado tomando FINGLID® antes de la interrupción.

Si tiene o si tiene riesgo de tener latidos cardíacos irregulares o anormales, si su electrocardiograma es anormal o si tiene una enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca, es posible que FINGLID® no sea apropiado para usted.

Si tiene antecedentes de pérdida repentina del conocimiento o disminución del ritmo cardíaco, es posible que FINGLID® no sea apropiado para usted. Un cardiólogo (especialista del corazón) lo evaluará para aconsejarle cómo debe iniciar el tratamiento

con FINGLID®, incluido el control durante la noche. Si está tomando medicamentos que pueden hacer que su frecuencia cardíaca disminuya, es posible que FINGLID® no sea apropiado para usted. Deberá ser evaluado por un cardiólogo, quien comprobará si puede cambiarse a una medicina alternativa que no disminuya su frecuencia cardíaca para permitir el tratamiento con FINGLID®. Si tal cambio es imposible, el cardiólogo le indicará cómo debe comenzar el tratamiento con FINGLID®, incluido el control durante la noche.

Si nunca ha tenido varicela

Si nunca ha tenido varicela, su médico comprobará su inmunidad contra el virus que la causa (virus varicela zóster). Si no está protegido contra el virus, es posible que necesite una vacuna antes de comenzar el tratamiento con FINGLID®. Si este es el caso, su médico retrasará el inicio del tratamiento con FINGLID® hasta un mes después de que se complete el ciclo completo de vacunación.

Infecciones

FINGLID® reduce el recuento de glóbulos blancos (especialmente el recuento de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Mientras esté tomando FINGLID® (y hasta 2 meses después de dejar de tomarlo), puede contraer infecciones más fácilmente. Además, puede empeorar o agravarse cualquier infección preexistente. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que tiene una infección, tiene fiebre, siente que tiene gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y / o confusión (estos pueden ser causados por una infección por hongos y pueden ser síntomas de meningitis), póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que podría ser grave y potencialmente mortal. Si cree que su EM está empeorando (por ejemplo, debilidad o cambios visuales) o si nota algún síntoma nuevo, hable con su médico de inmediato, ya que estos pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral poco común causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte. Su médico considerará realizar una resonancia magnética para evaluar esta afección y decidirá si debe dejar de tomar FINGLID®.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH), que incluye papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, en pacientes tratados con FINGLID®. Su médico considerará si necesita vacunarse contra el VPH antes de comenzar el tratamiento. Si es mujer, su médico también le recomendará una prueba de detección del VPH.

Edema macular

Antes de empezar a tomar FINGLID®, si tiene o ha tenido alteraciones visuales u otros signos de hinchazón en el área central de la visión (mácula) en la parte posterior del ojo, inflamación o infección del ojo (uveítis) o diabetes, su médico puede indicarle un examen de la vista. Es posible que su médico le pida que realice un examen ocular d, 3 a 4 meses después de comenzar el tratamiento con FINGLID®. La mácula es un área pequeña de la retina en la parte posterior del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. FINGLID® puede causar hinchazón en la mácula, una condición que se conoce como edema macular. La hinchazón generalmente ocurre en los primeros 4 meses del tratamiento con FINGLID®.

Su probabilidad de desarrollar edema macular es mayor si tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis. En estos casos, su médico querrá que se someta a exámenes oculares periódicos para detectar el edema macular. Si ha tenido edema macular, hable con su médico antes de reanudar el tratamiento con FINGLID®. El edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas de visión que un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio, es posible que no haya ningún síntoma.

Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier cambio en su visión. Es posible que su médico quiera que se someta a un examen ocular, especialmente si:

- el centro de su visión se vuelve borroso o tiene sombras;
- desarrolla un punto ciego en el centro de su visión;
- tiene problemas para ver colores o detalles finos.

Pruebas de función hepática

Si tiene problemas hepáticos graves, no debe tomar FINGLID®. FINGLID® puede afectar su función hepática. Probablemente no note ningún síntoma, pero si nota una coloración amarillenta en su piel o el blanco de los ojos, orina anormalmente oscura o náuseas y vómitos inexplicables, informe a su médico inmediatamente.

Si presenta alguno de estos síntomas después de comenzar con FINGLID®, informe a su médico inmediatamente.

Durante los primeros doce meses de tratamiento, su médico le solicitará análisis de sangre para controlar su hígado. Si los resultados de su prueba indican un problema con su hígado, es posible que deba interrumpir el tratamiento con FINGLID®.

Hipertensión

Como FINGLID® provoca una ligera elevación de la presión arterial, es posible que su médico desee controlar su presión arterial con regularidad.

Problemas pulmonares

FINGLID® tiene un ligero efecto sobre la función pulmonar. Pacientes con problemas pulmonares graves o con la tos del fumador puede tener una mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios.

Conteo de glóbulos

El efecto deseado del tratamiento con FINGLID® es reducir la cantidad de glóbulos blancos en su sangre. Por lo general, esto volverá a la normalidad dentro de los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si necesita hacerse algún análisis de sangre, informe a su médico que está tomando FINGLID®. De lo contrario, es posible que el médico no pueda comprender los resultados de la prueba y, para ciertos tipos de análisis de sangre, es posible que su médico deba extraer más sangre de lo habitual.

Antes de comenzar con FINGLID®, su médico le confirmará si tiene suficientes glóbulos blancos en la sangre y es posible que desee repetir un control con regularidad. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, es posible que deba interrumpir el tratamiento con FINGLID®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Rara vez se ha informado de una afección llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes con EM tratados con FINGLID®. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas durante su tratamiento con FINGLID®, ya que podría ser grave.

Cáncer

Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes con EM tratados con FINGLID®. Hable con su médico inmediatamente si nota cualquier nódulo en la piel (p. Ej., Nódulos nacarados brillantes), parches o llagas abiertas que no cicatrizan en unas semanas. Los síntomas del cáncer de piel pueden incluir un crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (por ejemplo, lunares inusuales) con un cambio de color, forma o tamaño con el tiempo. Antes de empezar el tratamiento con FINGLID®, se requiere un examen de la piel para verificar si tiene nódulos en la piel. Su médico

también realizará exámenes cutáneos periódicos durante su tratamiento con FINGLID®. Si presenta problemas en la piel, su médico puede derivarlo a un dermatólogo, quien después de la consulta puede decidir que es importante que lo atiendan regularmente.

Se ha notificado un tipo de cáncer del sistema linfático (linfoma) en pacientes con EM tratados con FINGLID®.

Exposición al sol y protección contra el sol.

FINGLID® debilita su sistema inmunológico. Esto aumenta su riesgo de desarrollar cánceres, en particular cánceres de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos ultravioleta de la siguiente manera:

- llevar ropa protectora adecuada.
- Aplicar regularmente bloqueador solar con un alto grado de protección UV.

Lesiones cerebrales inusuales asociadas con la recaída de la EM

Se han notificado casos raros de lesiones cerebrales inusualmente significativas asociadas con recaída de la EM en pacientes tratados con FINGLID®. En caso de una recaída grave, su médico considerará realizar una resonancia magnética para evaluar esta afección y decidirá si debe dejar de tomar FINGLID®.

Cambiar de otros tratamientos a FINGLID®

Su médico puede cambiarlo directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a FINGLID® si no hay signos de anomalías causadas por su tratamiento anterior. Es posible que su médico tenga que realizar un análisis de sangre para excluir tales anomalías. Después de suspender el natalizumab, es posible que deba esperar de 2 a 3 meses antes de comenzar el tratamiento con FINGLID®. Para cambiar de teriflunomida, su médico puede recomendarle que espere un cierto tiempo o que se someta a un procedimiento de eliminación acelerada. Si ha sido tratado con alemtuzumab, se requiere una evaluación exhaustiva y una discusión con su médico para decidir si FINGLID® es apropiado para usted.

Empeoramiento de la EM después de interrumpir el tratamiento con FINGLID®

No deje de tomar FINGLID® ni cambie su dosis sin antes hablar con su médico. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de interrumpir el tratamiento con FINGLID®. Esto podría ser grave.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con FINGLID® en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) es limitada. Hable con su médico si tiene alguna inquietud.

Niños y adolescentes

FINGLID® no está indicado para su uso en niños menores de 10 años ya que no se ha estudiado en pacientes con EM en este grupo de edad.

Las advertencias y precauciones enumeradas anteriormente también se aplican a niños y adolescentes. La siguiente información es particularmente importante para los niños y adolescentes y sus cuidadores:

- Antes de empezar a tomar FINGLID®, su médico comprobará su estado de vacunación. Si no ha recibido ciertas vacunas, puede ser necesario que se las administren antes de que se pueda iniciar FINGLID®.
- La primera vez que tome FINGLID®, o cuando cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, su médico controlará su frecuencia cardíaca y latidos cardíacos (ver "Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia) y latidos cardíacos irregulares" más arriba).
- Si experimenta convulsiones o ataques antes o mientras toma FINGLID®, informe a su médico.

- Si sufre depresión o ansiedad o si se deprime o se siente ansioso mientras está tomando FINGLID®, informe a su médico. Es posible que deba controlarlo más de cerca.

Otros medicamentos y FINGLID®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que inhiben o modulan el sistema inmunológico, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM, como interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetil fumarato o alemtuzumab. No debe usar FINGLID® junto con medicamentos como estos, dado que podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunológico (ver también "No tome FINGLID®").
- Corticoesteroides, debido a un posible efecto añadido sobre el sistema inmunológico.
- Vacunas. Si necesita recibir una vacuna, busque primero el consejo de su médico. Durante y hasta 2 meses después del tratamiento con FINGLID®, no debe recibir ciertos tipos de vacunas (vacunas vivas atenuadas) ya que podrían desencadenar la infección que se suponía que debían prevenir. Es posible que otras vacunas no funcionen tan bien como de costumbre si se administran durante este período.
- Medicamentos que ralentizan los latidos del corazón (por ejemplo, betabloqueantes, como atenolol). El uso de FINGLID® junto con dichos medicamentos podría intensificar el efecto sobre los latidos del corazón en los primeros días después de comenzar con FINGLID®.
- Medicamentos para el ritmo cardíaco irregular, como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol. No debe usar FINGLID® si está tomando un medicamento de este tipo porque podría intensificar el efecto sobre los latidos cardíacos irregulares.
- **Otros medicamentos:**
 - inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como ketoconazol, antifúngicos azólicos, claritromicina o telitromicina
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de FINGLID®).

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿CÓMO SE CONSERVA FINGLID®?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad.

No utilice el fármaco luego de la fecha de vencimiento.

No utilice ningún medicamento que tenga el envase dañado o con signos de haber sido manipulado

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 500 cápsulas, siendo la última PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.998.



IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-51527147- IVAX - inf pacientes - Certificado N56.998.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.02 09:17:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.02 09:17:06 -03:00