



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-10748604-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-10748604-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente con su nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada EMULIMOD / FINGOLIMOD CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg; aprobado por Certificado N° 57.698.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han 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 LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EMULIMOD / FINGOLIMOD CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FINGOLIMOD CLORHIDRATO 0,56 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-147029658-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-147029755-APN-DERM#ANMAT; Con su nueva indicación: Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante cuyo peso corporal sea mayor a 40kg: 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), ó Pacientes con EMRR 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 craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.698, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-10748604-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

EMULIMOD

**FINGOLIMOD 0,5 MG
CAPSULAS DURAS**

PROYECTO DE PROSPECTO

**EMULIMOD
FINGOLIMOD 0,5 MG**

Cápsulas duras

Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Fingolimod clorhidrato *	0,56 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

*Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

La cápsula está compuesta por dióxido de titanio y gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante cuyo peso corporal sea mayor a 40kg:

- 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),

ó

- Pacientes con EMRR 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 craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmune

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos en una ocasión. El tratamiento crónico diario mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan habitualmente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por Fingolimod.

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se 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 las respuestas al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfocitaria. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron in vitro en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K⁺ de rectificación interna activado por la proteína G (IKACH/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos publicados donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes adultos con

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥ 2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 brote durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5. Después de la autorización de Fingolimod, se completó un tercer ensayo publicado con la misma población de pacientes adultos.

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

Tabla 1 Ensayo B: resultados principales

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

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Tabla 2 Ensayo C: resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
VARIABLES CLÍNICAS		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses† Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
CRITERIOS BASADOS EN LA MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,3) **	4,0 (8,9)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,4) **	0,0 (1,2)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86) **	-1,02 (-1,28)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. ** p < 0,001 comparado con placebo Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

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

Tabla 3 Ensayo D: resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
VARIABLES CLÍNICAS		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses† Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Los pacientes que completaron el ensayo principal D de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (Ensayo E) y recibir Fingolimod. En total, entraron 1.030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n= 356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal).

Los resultados analizados de los Ensayos B y D mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple (EM), actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

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

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg (dosis seleccionada en base al peso corporal y a las mediciones de la exposición) una vez al día, en pacientes pediátricos de 10 años y hasta < 18 años con EMRR.

El ensayo pediátrico controlado A publicado fue un ensayo doble ciego, de doble enmascaramiento, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes con edades comprendidas de 10 años hasta < 18 años (n = 107 en Fingolimod, 108 en interferón beta-1a 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal).

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Los valores medios (medianas) para las características basales fueron: edad 16 años, duración media de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de los pacientes eran escala de Tanner 2 o superior (94,4%) y de peso > 40 kg (95,3%). En general, 180 (84%) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n = 99 [92,5%] en Fingolimod, 81 [75%] en interferón beta-1a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Ensayo A: resultados principales

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferón beta-1^a 30 µg
Variabes clínicas	N = 107	N = 107 [#]
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122 ^{**}	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7 ^{**}	38,8
Criterios basados en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	N = 106	N = 102
Media ajustada	4,393 ^{**}	9,269
Número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	N = 106	n= 101
Media ajustada	0,436 ^{**}	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	N = 96	N = 89
Media de los Mínimos Cuadrados	-0,48 [*]	-0,80
[#] Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1a mediante inyección intramuscular no pudo pagar la medicación de doble enmascaramiento y abandonó el ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis completo y de seguridad. [*] p < 0,05, ^{**} p < 0,001, comparado con interferón beta-1a. Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.		

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción: La absorción de Fingolimod es lenta ($T_{\text{máx}}$ de 12-16) y considerable ($\geq 85\%$). 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 ($C_{\text{máx}}$) o la exposición (AUC) de Fingolimod. La $C_{\text{máx}}$ de Fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. La absorción de Fingolimod fosfato en las células sanguíneas es menor al 17%. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%).

Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros. En un estudio de referencia en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con EM que recibieron Fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolimod (y Fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

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

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

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h. y el promedio de 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 de 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Linealidad

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

Características en grupos específicos de pacientes

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

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

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disminución hepática grave (Child Pugh Clase C) Fingolimod debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y 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 (10 años de edad y en adelante), las concentraciones de Fingolimod fosfato aumentan en una dosis aparente de forma proporcional entre 0,25 mg y 0,5 mg.

La concentración de Fingolimod fosfato en el estado estacionario es aproximadamente un 25% inferior en pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante) que siguen una administración diaria de Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg una vez al día.

No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema 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); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

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

En los estudios en animales Fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico.

Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de espermatozoides/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

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

En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período 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.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales juveniles

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

En pacientes pediátricos (de 10 años y en adelante), la dosis recomendada depende del peso corporal:

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

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

- 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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años (ver "Advertencias y Precauciones", "Reacciones Adversas" y "Propiedades Farmacológicas").

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos.

Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

CONTRAINDICACIONES

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización, o insuficiencia cardíaca clase III/IV
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III
- Pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, o enfermedad del nodo sinusal, si no llevan un marcapasos
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child.Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

- Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia

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

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardiaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardiaco inducido por Fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolimod y transcurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Si aparecen síntomas post administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardiaca

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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 superior, o un intervalo QTc \geq 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 (al menos durante toda la noche).

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

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos tratados con Fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves o de bradicardia significativa, Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardiaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc > 470 msec [mujeres adultas], QTc > 460 msec [niñas] o > 450 msec [hombres adultos y niños]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la disopiramida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III en pacientes con bradicardia se han asociado a casos de taquicardia ventricular tipo torsades de pointes en pacientes con bradicardia

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca el uso concomitante de estas sustancias durante

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardiaco. El tratamiento con Fingolimod no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardiaco. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Fingolimod, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche

Intervalo QT

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

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos realizados en EM no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc, pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

Es aconsejable evitar el uso de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, como por ejemplo hipocalcemia, prolongación congénita del intervalo QT.

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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 período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/L$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/L$.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

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

Si un paciente desarrolla una infección grave se debe considerar la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento se debe considerar la evaluación beneficio-riesgo.

La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Se debe instruir a los pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de Fingolimod.

Infección por el virus del herpes

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento con Fingolimod y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección.

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

Meningitis criptocócica

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

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 observado casos de LMP después de aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab. Aunque el riesgo esperado parece aumentar con la exposición acumulativa a lo largo del tiempo, se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además, se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de 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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

tratados con Fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido 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 ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

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

También se recomienda una evaluación oftalmológica 3 - 4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de EM y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Daño hepático

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

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes

En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo, de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas y la bilirrubina deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 meses durante el tratamiento y partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina FA para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con Emulimod se debe suspender en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con Emulimod se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, se debe realizar lo antes posible un control de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina y si se confirma daño hepático significativo se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepático.

A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tiene mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Emulimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debe tenerse particular precaución en pacientes con hipertensión no controlada cuando son tratados con Fingolimod.

En ensayos clínicos en EM, el uso de Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, persistiendo dicho incremento con la continuación de la terapia. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo. Por consiguiente, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Emulimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

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 semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune 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).

En general, se puede iniciar Fingolimod inmediatamente después de 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.

La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

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 cancerígenos cutáneos

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al 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 publicado y en la experiencia post comercialización ha habido casos de linfoma. Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el 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:

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Lesiones tumefactas

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

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod

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

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la vida media del aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento, aunque en algunos pacientes puede ser necesario un período de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con Fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod podría generar un efecto añadido al sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Interferencia con determinaciones serológicas

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos.

En particular, cuando se recete Fingolimod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones
- En el ensayo pediátrico controlado A, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con Fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere precaución
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con Fingolimod.
- Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes
- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner < En estos subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Interacciones Farmacológicas

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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 publicados de EM, no se asoció el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo breve de corticosteroides 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 de voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardiaco. Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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 metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metaboliza mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

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 tengan un efecto sobre su exposición.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

Embarazo

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

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

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

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

Por consiguiente, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con Fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia

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

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod puede estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron dolor de cabeza (24,5%), aumento de las enzimas hepáticas (15,2%), diarrea (12,6%), tos (12,3%), gripe (11,4%), sinusitis (10,9%) y dolor de espalda (10,0%).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos publicados con Fingolimod 0,5 mg. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), 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 Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
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
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune Edema periférico

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	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 frecuentes:	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida:	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
Frecuentes:	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias	

Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Pérdida de peso Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos
<p>*No notificado en los ensayos B, C y D. La frecuencia se basa en una exposición estimada a Fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos. **En la experiencia post comercialización han sido notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica). ****La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a Fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.</p>	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos de EM la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.

En la experiencia poscomercialización, se conocieron casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales. Se ha observado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

En ensayos clínicos de EM el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3 - 4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

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

Bradiarritmia

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

En ensayos clínicos de EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, esto ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2% de los pacientes adultos con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

médica, a un paciente que recibía tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

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

Presión arterial

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

Función hepática

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de Fingolimod en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Eventos vasculares

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

Sistema respiratorio

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

Linfomas

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos publicados como durante la experiencia poscomercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma no Hodgkin (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se conocen algunos casos de linfoma de células T en la experiencia poscomercialización, incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (micosis fungoide).

Síndrome hemofagocítico

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con Fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Población pediátrica

En el ensayo pediátrico controlado A publicado, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

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

Se sabe que la población con EM tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con Fingolimod.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde al 0800-333-1234.”

**"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS,
CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE
PACIENTES".**

SOBREDOSIFICACION

En voluntarios adultos sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con reactividad de la pequeña vía aérea.

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

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

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

Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

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

Cada blister contiene 14 cápsulas duras.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 17133 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.698

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Fecha de revisión: octubre 2023



Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1713 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-10748604- VARIFARMA - Prospectos -Certificado N57.698

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 11:09:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 11:09:49 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

**EMULIMOD
Fingolimod 0,5 mg
cápsulas duras
Vía oral**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted solamente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando los síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Emulimod y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Emulimod
3. Cómo tomar Emulimod
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Emulimod
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Emulimod y para qué se utiliza


Qué es Emulimod

Emulimod contiene el principio activo fingolimod.

Para qué se utiliza Emulimod

Emulimod se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (de 10 años de edad y en adelante cuyo peso corporal sea mayor a 40 kg.) para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (que cursa con brotes) (EM), más específicamente en:
-Los pacientes que no han respondido a pesar del tratamiento para la EM.
-Los pacientes que han evolucionado rápidamente a una EM severa.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM


Fabián Silvina A. Gosis
M.N. 17135 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Emulimod no cura la EM, pero ayuda a reducir el número de recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad física debido a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple (EM)

La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la médula espinal. En la EM, la inflamación destruye la cubierta protectora (llamada mielina) alrededor de los nervios del sistema nervioso central haciendo que los mismos no funcionen correctamente. Esto se llama desmielinización.

La EM recidivante-remitente se caracteriza por repetidos ataques (recaídas) de síntomas del sistema nervioso que reflejan la inflamación en el SNC. Los síntomas varían de paciente a paciente, pero suelen incluir dificultades para caminar, entumecimiento, problemas de la visión o equilibrio alterado. Los síntomas de una recaída pueden desaparecer por completo cuando la recaída ha terminado, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Emulimod

Emulimod ayuda a proteger contra los ataques del sistema inmunológico sobre el SNC mediante la reducción de la capacidad de algunos glóbulos blancos (linfocitos) para circular libremente dentro del cuerpo y evitando así su alcance al cerebro y la médula espinal. Esto limita el daño sobre los nervios, causado por la EM. Emulimod también reduce algunas de las respuestas inmunitarias de su organismo.

2. Que necesita saber antes de tomar Emulimod

No tome Emulimod

- Si está **embarazada** o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas **anticonceptivas eficaces**.
- Si usted tiene una **respuesta inmune baja** (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, enfermedad o a los medicamentos que inhiben el sistema inmunitario).
- Si tiene una **infección activa grave o infección crónica activa**, como la hepatitis o la tuberculosis.
- Si tiene un **cáncer activo**
- Si tiene **problemas graves del hígado**.
- **Si en los últimos 6 meses ha tenido un ataque al corazón, angina de pecho, accidente cerebrovascular o aviso de accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca.**
- Si tiene algún tipo de **latido cardíaco irregular o anormal** (arritmia), incluyendo pacientes en los cuales el electrocardiograma (ECG) muestra prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con Emulimod.
- **Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco irregular (del corazón) tales** como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- **Si usted es alérgico** a Fingolimod o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en sección 6).

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica o no está seguro, **informe a su médico antes de tomar Emulimod.**

Advertencias y precauciones

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 11119 / A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Hable con su médico antes de tomar Emulimod:

- **Si usted sufre de síntomas de frecuencia cardíaca lenta (por ejemplo, mareos, náuseas o palpitaciones).**
- **Si usted tiene problemas graves de respiración durante el sueño (apnea del sueño severa).**
- **Si le han dicho que tiene un electrocardiograma anormal.**
- **Si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- **Si usted tiene un historial de pérdida súbita de la conciencia o desmayo (síncope).**
- **Si usted tiene previsto vacunarse.**
- **Si usted nunca ha tenido varicela.**
- **Si usted tiene o ha tenido trastornos visuales** u otros signos de inflamación 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 usted tiene problemas de hígado.**
- Si usted tiene **presión arterial alta que no se puede controlar con medicamentos.**
- Si usted tiene **problemas pulmonares severos** o la tos del fumador.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica o no está seguro, **informe a su médico antes de tomar Emulimod.**

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latido irregular del corazón: Al inicio del tratamiento, Emulimod hace que el ritmo cardíaco sea más lento. Como resultado, es posible que se sienta mareado o cansado, o sea consciente de los latidos del corazón o la presión arterial puede caer. **Si se manifiestan estos efectos severos, informe a su médico, porque es posible que necesite tratamiento de inmediato.** Emulimod también puede causar latidos irregulares del corazón, especialmente después de la primera dosis. El ritmo del corazón irregular usualmente vuelve a la normalidad en menos de un día. El ritmo cardíaco lento, usualmente vuelve a la normalidad dentro de un mes. Durante este periodo, generalmente no cabe esperar ningún efecto del ritmo cardiaco clínicamente significativo.

Su médico le pedirá que se quede en la consulta o la clínica durante al menos 6 horas, para control de su pulso por hora y mediciones de la presión, después de tomar la primera dosis de Emulimod a fin de que se pueden tomar las medidas necesarias en el caso de efectos secundarios que se producen al comienzo del tratamiento. Usted debe tener un electrocardiograma realizado antes de la primera dosis de Emulimod y después del período de seguimiento de 6 horas. Su médico puede controlar su electrocardiograma en forma continua durante ese tiempo. Si después de un período de 6 horas tiene pulso muy lento o va disminuyendo la frecuencia cardíaca, o si su electrocardiograma muestra anomalías, es posible que necesite se supervisen durante un período más largo (por lo menos 2 horas más y posiblemente durante la noche) hasta que estos signos hayan resuelto. Lo mismo se puede aplicar si está retomando Emulimod tras una interrupción del tratamiento, dependiendo del tiempo de descanso y cuánto tiempo había estado tomando Emulimod antes del mismo.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Fam. Silvia A. Gosis
M.N. 17131 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Si usted tiene, o si usted está en riesgo de tener un ritmo cardíaco irregular o anormal, si el electrocardiograma es anormal, o si usted tiene enfermedad del corazón o insuficiencia cardíaca, Emulimod puede no ser apropiado para usted.

Si usted tiene una historia de pérdida repentina de la conciencia o disminución de la frecuencia cardíaca, Emulimod puede no ser apropiado para usted. Usted será evaluado por un cardiólogo (especialista del corazón) quien le aconsejará cómo debe iniciar el tratamiento con Emulimod, incluida la vigilancia durante la noche.

Si está tomando medicamentos que pueden causar disminución de su ritmo cardíaco, Emulimod puede no ser apropiado para usted. Usted tendrá que ser evaluado por un cardiólogo, quien comprobará si puede ser cambiado a una medicación alternativa que no disminuya su ritmo cardíaco con el fin de permitir el tratamiento con Emulimod. Si tal cambio es imposible, el cardiólogo le indicará cómo debe iniciar el tratamiento con Emulimod incluida la vigilancia durante la noche.

Si usted nunca ha tenido varicela: Su médico puede querer comprobar su inmunidad contra el virus que lo causa (virus de la varicela zoster). Si usted no está protegido contra el virus, es posible que necesite una vacuna antes de comenzar el tratamiento con Emulimod. Si este es el caso, su médico le hará retrasar el inicio del tratamiento con Emulimod por un mes.

Infecciones: Emulimod disminuye el número de glóbulos blancos (especialmente el recuento de linfocitos), necesarios para combatir las infecciones. Durante el tratamiento con Emulimod (y hasta 2 meses después de dejar de tomar ella), puede contraer infecciones más fácilmente. Cualquier infección que usted tenga podría empeorar, ser grave y potencialmente mortal. Si usted cree que tiene una infección, fiebre, síntomas parecidos a la gripe, tiene herpes (culebrilla) o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, sarpullido y/o confusión o convulsiones (ataques) (los cuales pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis provocadas por una infección por hongos o por el virus del herpes), llame a su médico de inmediato porque puede ser grave y mortal.

Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico inmediatamente, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte. Su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar de tomar Emulimod.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH, en pacientes tratados con Emulimod. Su médico valorará si necesita vacunarse contra el VPH antes de iniciar el tratamiento. Si es mujer, su médico también le recomendará realizar revisiones del VPH.

Edema macular: Antes de comenzar a tomar Emulimod, si usted tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de la hinchazón en el área de la visión central (mácula) en la parte posterior del ojo, inflamación o infección del ojo (uveítis) o diabetes, su médico puede pedirle que se someta a un examen de los ojos.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 17153 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Su doctor puede pedirle que se someta a un examen de los ojos de 3 a 4 meses después de comenzar el tratamiento con Emulimod.

La mácula es una pequeña área de la retina en la parte posterior del ojo que le permite ver las formas, colores y detalles de manera clara y agudamente. Emulimod puede causar inflamación de la mácula, una condición que es conocido como edema macular. La hinchazón suele ocurrir en los primeros 4 meses de tratamiento con Emulimod.

La probabilidad de desarrollar edema macular es mayor si usted tiene **diabetes** o ha tenido inflamación del ojo llamada uveítis. En estos casos, su médico le pedirá que se someta a controles regulares y exámenes de los ojos a fin de detectar el edema macular.

Si usted ha tenido edema macular, hable con su médico antes de reanudar el tratamiento con Emulimod.

El Edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas de la visión como un ataque de EM (neuritis óptica). Inicialmente, puede no haber síntomas. Asegúrese de informar a su médico acerca de cualquier cambio en su visión. Su médico puede pedirle que se someta a un examen de los ojos, especialmente si:

- El centro de su visión se vuelve borrosa o tiene sombras.
- Ha desarrollado un punto ciego en el centro de su visión.
- Tiene problemas para ver los colores o detalles finos.

Pruebas de la función hepática: Si tiene problemas graves de hígado, no debe tomar Emulimod. Emulimod puede provocar resultados anormales de las pruebas de función hepática. Es probable que no note ningún síntoma, pero si observa coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos, anormal oscurecimiento de la orina (de color marrón), dolor en su lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, tiene menos apetito de lo habitual o padece náuseas y vómitos inexplicables, **informe a su médico inmediatamente.**

Si usted tiene alguno de estos síntomas después de comenzar a tomar Emulimod, **informe a su médico inmediatamente.**

Antes, durante y después del tratamiento, su médico le pedirá análisis de sangre para controlar su función hepática. Si los resultados indican un problema con su hígado puede que tenga que interrumpir el tratamiento con Emulimod.

Presión arterial alta: Como Fingolimod produce una ligera elevación de la presión arterial, su médico puede querer evaluar la presión arterial regularmente.

Problemas pulmonares: Fingolimod tiene un ligero efecto sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o tos por hábitos de fumador pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios.

Recuento de glóbulos blancos: El efecto deseado del tratamiento con Emulimod es reducir la cantidad de células blancas de la sangre en circulación. Esto suele volver a la normalidad

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

dentro de los 2 meses de suspender el tratamiento. Si usted necesita someterse a algún análisis de sangre, informe al médico de que está tomando Emulimod. De lo contrario, puede que no sea posible para el médico entender los resultados de la prueba, y para ciertos tipos de análisis de sangre su médico puede necesitar tomar más sangre de lo usual.

Antes de comenzar con Emulimod, su médico confirmará si usted tiene suficientes glóbulos blancos en su sangre y puede querer repetir un chequeo regular. En caso de que usted no tenga suficientes glóbulos blancos, puede que tenga que interrumpir el tratamiento con Emulimod.

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 Emulimod. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Emulimid porque puede ser grave.

Cáncer: En pacientes con EM que han sido tratados con Fingolimod se han notificado casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con Emulimod, 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 Emulimod. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

En pacientes con EM que han sido tratados con Fingolimod se ha notificado un tipo de cáncer del sistema linfático (linfoma).

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

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

Lesiones del cerebro inusuales asociadas a brotes de la EM: Se han notificado casos raros de lesiones en el cerebro grandes e inusuales asociadas a brotes de la EM en pacientes tratados con Fingolimod. En el caso de brotes graves, su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar de tomar Emulimod.

Cambio de otros tratamientos a Emulimod: Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a Emulimod si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener que esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con Emulimod.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, es necesario una evaluación minuciosa y comentarlo con su médico para decidir si Emulimod es adecuado para usted.

Mujeres en edad fértil: Si Emulimod se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con Emulimod su médico le explicará los riesgos que existen y le pedirá que se haga un test de embarazo para asegurarse que no está embarazada. Se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Emulimod. También explica qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma Emulimod. Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo.

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Emulimod: No deje de tomar Emulimod 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 Emulimod, ya que podría ser grave.

Ancianos

La experiencia con Fingolimod en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) es limitada. Hable con su médico si usted tiene cualquier inquietud.

Niños y adolescentes

Emulimod no debe administrarse en niños menores de 10 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes con EM en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Emulimod

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

- **Medicamentos que suprimen o modulan el sistema inmunológico**, incluyendo **otros medicamentos utilizados para tratar la EM**, como el interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumurato o alemtuzumab. Usted no debe utilizar Emulimod junto con tales medicamentos ya que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunológico.
- **Corticosteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- **Vacunas.** Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante y hasta 2 meses después del tratamiento con Emulimod, no se debe administrar ciertos tipos de vacunas (vacunas vivas atenuadas), ya que podría dar lugar a la infección que se supone que previenen. Otras vacunas pueden no funcionar tan bien como de costumbre si se administran durante este período.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

- **Los medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (por ejemplo, betabloqueantes, como atenolol). El uso de Emulimod junto con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre los latidos del corazón en los primeros días después de comenzar a tomar Emulimod.
- **Los medicamentos para el latido cardíaco irregular**, tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Su médico puede decidir no prescribir Emulimod si está tomando un medicamento tal porque podría intensificar el efecto de ritmo irregular del corazón.
- **Otros medicamentos:**
 - Inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos, tales como ketoconazol, antifúngicos azoles, claritromicina o telitromicina.
 - Carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de Emulimod).

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 Emulimod durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedarse embarazada y no utiliza un método anticonceptivo efectivo. Si Emulimod se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a Fingolimod durante el embarazo es de aproximadamente 2 veces más que la observada en la población general (donde la tasa de malformaciones congénitas es aproximadamente del 2-3%). Las malformaciones comunicadas más frecuentemente incluyeron malformaciones cardíacas, renales y musculoesqueléticas.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- Antes de iniciar el tratamiento con Emulimod 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 Emulimod y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Emulimod.

Si queda embarazada mientras toma Emulimod, informe a su médico de inmediato.

Su médico decidirá interrumpir el tratamiento. Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

Lactancia

Usted no debe amamantar mientras está tomando Emulimod. Fingolimod pasa a la leche materna y hay un riesgo de efectos secundarios graves para el bebé.

Pregúntele a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Conducción y uso de máquinas

Su médico le indicará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar maquinaria con seguridad. Emulimod no se espera que tenga una influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, al inicio del tratamiento, tendrá que permanecer en la consulta del médico o en una clínica durante 6 horas después de tomar la primera dosis de Emulimod. Su capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada durante y posiblemente después de este período de tiempo.

3. Cómo tomar Emulimod

El tratamiento con Emulimod será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de esclerosis múltiple.

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico se lo indique. Consulte con su médico si no está seguro.

La dosis recomendada es:

Adultos:

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

Niños y adolescentes (de 10 años de edad y en adelante):

La dosis depende del peso corporal:

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

No exceda la dosis recomendada.

Emulimod se usa por vía oral.

Tome Emulimod una vez al día con un vaso de agua. Las cápsulas de Emulimod siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas. Puede tomar Emulimod con o sin alimentos.

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

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

Si usted toma más Emulimod del que debiera

Si usted ha tomado demasiado Emulimod, llame a su médico de inmediato.

Si se olvida de tomar Emulimod

Si usted ha estado tomando Emulimod por menos de 1 mes y se olvida de tomar 1 dosis durante un día entero, llame a su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerlo en observación a la hora de tomar la próxima dosis.

Si usted ha estado tomando Emulimod durante al menos 1 mes y ha olvidado seguir su tratamiento por más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerlo en observación en el momento de tomar la siguiente

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

dosis. Sin embargo, si usted ha olvidado tomar su tratamiento durante un máximo de 2 semanas, usted puede tomar la siguiente dosis según lo previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Emulimod

No deje de tomar Emulimod o cambie su dosis sin consultar primero con su médico.

Emulimod se quedará en su cuerpo durante hasta 2 meses después de dejar de tomarlo. Su recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos), también pueden permanecer bajos durante este tiempo y los efectos secundarios descritos en este folleto aún puede ocurrir. Después de dejar de tomar Emulimod es posible que tenga que esperar 6-8 semanas antes de comenzar un nuevo tratamiento de la EM.

Si tiene que reiniciar la toma de Emulimod más de 2 semanas después de dejar de tomarlo, los efectos sobre la frecuencia cardíaca que normalmente se ve cuando se inicia el tratamiento, pero pueden volver a ocurrir y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie la toma de Emulimod después de suspenderlo por más de dos semanas sin solicitar el asesoramiento de su médico.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con Emulimod y de qué modo. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Emulimod, ya que podría ser grave.

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

4. Posibles efectos secundarios

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

Algunos efectos secundarios pueden ser, o podrían llegar a ser graves

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

- Tos con flema, dolor 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
- 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 Fingolimod
- Pérdida de peso
- Latidos cardíacos lentos (bradicardia), ritmo cardíaco irregular

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

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

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

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

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

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

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T)
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 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 picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Emulimod
-
- 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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12187 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanfarma S.A.

- 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 Emulimod, 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 usted experimenta cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos secundarios

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

- La infección del virus de la gripe con síntomas tales como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolores en las articulaciones o músculos, fiebre
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de espalda
- Tos
- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas

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

- Infecciones por hongos que afectan la piel, el pelo o las uñas (tiña)
- Mareos
- Dolor de cabeza severo a menudo acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña)
- Bajo nivel de células blancas de la sangre (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad
- Picazón, sarpullido rojo con quemazón (signos de eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello.
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa (véase también la sección sobre el edema macular en "Algunos efectos secundarios pueden ser, o podría llegar a ser grave")
- Hipertensión (Emulimod puede causar un aumento leve de la presión arterial)
- Dolor muscular
- Dolor en las articulaciones

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

- Bajo nivel de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos)
- Estado de ánimo depresivo
- Náuseas

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

RE-2023-126036280-APN-DTD#JGM

- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

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

- Inflamación periférica

Comunicación de efectos adversos

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

O llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES".

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

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

5. Cómo almacenar Emulimod

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

No utilice ningún envase que esté dañado o muestra signos de deterioro.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Emulimod

RE-2023-126036280-APN-DTD#IGM

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1715 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

El principio activo es Fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de Fingolimod (como clorhidrato).

Los demás componentes son:

Estearato de magnesio, manitol, gelatina y dióxido de titanio.

Disponibles en estuches conteniendo 14, 28, 56 y 280 cápsulas duras. Este último corresponde a envase hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.698

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Provincia de Buenos Aires
– Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Fecha de revisión: octubre 2023



Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12.182 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-10748604- VARIFARMA - inf pacientes -Certificado N57.698

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 11:09:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.11 11:09:56 -03:00