



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-27273372-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-27273372-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MS SYNTHON BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FIBRONEURINA / FINGOLIMOD, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / FINGOLIMOD 0,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.317.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MS SYNTHON BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FIBRONEURINA / FINGOLIMOD, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / FINGOLIMOD 0,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-82937038-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-82936923-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.317, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-27273372-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.16 17:18:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.16 17:18:34 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Fibroneurina
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada Cápsula dura contiene: Fingolimod (como Fingolimod Clorhidrato) 0,5 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio, Amarillo Óxido Férrico, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador. Código ATC: L04AA27.

INDICACIONES

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), incluyendo síndrome clínico aislado y enfermedad secundaria progresiva activa, en pacientes adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES***Acción farmacológica******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. A concentraciones nanomolares ínfimas Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neuronales del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17 al sistema nervioso central, donde de otro modo 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 neuronales.

Farmacodinamia

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 durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo efecto o de memoria, y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por Fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, 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 mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación / aleteo auricular o las arritmias ventriculares o ritmos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

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

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por volumen espiratorio forzado (FEV1) y el ritmo del flujo espiratorio forzado en el primer segundo, entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75). Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, 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 sujetos 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 donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes adultos con EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥ 2 recaídas durante los 2 años

anteriores o al menos ≥ 1 recaída durante el año anterior. La escala expandida del estado de capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5.

El estudio FREEDOMS fue un ensayo de fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes tratados (n=425 con Fingolimod 0,5 mg, 429 con Fingolimod 1,25 mg, 418 con 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: estudio FREEDOMS: resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterios basados en la resonancia magnética nuclear (RMN)		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con gadolinio 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 RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

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

Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo 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 (FREEDOMS 2). 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: estudio FREEDOMS 2: resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	25%	29%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterios basados en la resonancia magnética nuclear (RMN)		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con gadolinio 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 basados en la RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

El estudio TRANSFORMS fue un ensayo de fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1280 pacientes (n=429 con Fingolimod 0,5 mg, 420 con Fingolimod 1,25 mg, 431 con interferón beta-1a 30 mcg 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: estudio TRANSFORMS: principales resultados

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 mcg
Criterios clínicos		
Tasa anualizada de recaídas (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 mcg
Criterios basados en la RMN		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realzadas con gadolinio a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,50)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,50)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. ** $p < 0,001$, * $p < 0,01$ 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 RMN se usó un archivo de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo principal TRANSFORMS de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada 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 estudios FREEDOM y TRANSFORMS mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recidivas en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, 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.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes adultos con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod fosfato.

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (t_{\max} de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$). 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 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera la C_{\max} o área bajo la curva (ABC) de Fingolimod. La C_{\max} de Fingolimod

fosfato incrementó ligeramente en un 34% pero el ABC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas (< 17%). Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%).

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros. En un estudio 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 esclerosis múltiple 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

En humanos Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa mayoritaria a través de la isoenzima citocromo P450 4F2 y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de 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 Fingolimod mezclado con C14, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post-administración del total de las sustancias 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

La depuración sanguínea de Fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una vida media similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y Fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina pero son los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

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

Características en grupos específicos de pacientes

Sexo, origen étnico e insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la $C_{m\acute{a}x}$ de Fingolimod, pero el ABC de Fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la $C_{m\acute{a}x}$ de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente.

La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

Población de edad avanzada

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

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.

INFORMACIÓN PRECLÍNICA DE SEGURIDAD

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), 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, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (ABC) 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 (ABC) 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 (ABC) 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 (ABC) 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 embriofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis fue similar a la observada en pacientes.

En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

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

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 / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada de **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg) es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

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

Insuficiencia renal

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. 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.

Pacientes diabéticos

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes *mellitus* concomitante. Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 o crónicas (hepatitis, tuberculosis).

Pacientes con antecedentes de trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere tratamiento hospitalario del paciente, o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association) en los últimos 6 meses (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg.

Historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapaso.

Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.

Síndrome de inmunodeficiencia.

Procesos cancerígenos activos.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA")

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Infecciones**

Un efecto farmacodinámico importante de **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) es la reducción dosis-dependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20 ó 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg), se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo). Durante el tratamiento también se recomienda 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.

Los efectos de **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) sobre el sistema inmunitario (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES") pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver "REACCIONES ADVERSAS").

El inicio del tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) deberá ser demorado en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Como Fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho período (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES" - Suspensión del tratamiento").

Hay que pedir a los pacientes que reciban **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento de **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración.

Meningitis criptocócica

Se han reportado casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la poscomercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se confirma el diagnóstico, se deberá suspender el tratamiento con Fingolimod e iniciar el tratamiento apropiado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinaria (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Infección por el virus del herpes

Ha habido casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con Fingolimod. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección.

Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg). Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra la varicela, se sometan a las pruebas de anticuerpos del virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar el tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg). Se recomienda un ciclo completo de vacunación en los pacientes sin anticuerpos contra la varicela, antes de iniciar el tratamiento con **Fibronerina**

(Fingolimod 0,5 mg) (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El inicio del tratamiento debe posponerse durante un mes para permitir que la vacunación tenga un efecto protector pleno.

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 Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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 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 resonancia magnética 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 resonancias magnéticas 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 resonancia magnética se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la resonancia magnética 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.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (ver "REACCIONES ADVERSAS"), en el 0,5% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg, principalmente en los primeros 3 ó 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftálmico al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg) los pacientes refieren trastornos visuales, se debe efectuar un examen de fondo de ojo y de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes *mellitus* son más propensos a padecer edemas maculares (ver "REACCIONES ADVERSAS"). No se ha estudiado Fingolimod en pacientes afectados de esclerosis múltiple y de diabetes *mellitus* a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes *mellitus* o con antecedentes de uveítis

deben ser objeto de un examen oftálmico antes de instaurar la terapia con **Fibronaurina** (Fingolimod 0,5 mg), así como de exámenes periódicos durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con edemas maculares. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con **Fibronaurina** (Fingolimod 0,5 mg). La decisión de reiniciar o no el tratamiento después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con **Fibronaurina** (Fingolimod 0,5 mg) se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca 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. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1). 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, el ritmo cardíaco 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 cardíaco 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 **Fibronaurina** (Fingolimod 0,5 mg) y trascurridas 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 cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Si sobrevienen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de **Fibronaurina** (Fingolimod 0,5 mg), se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

Si a las 6 horas se presenta la frecuencia cardíaca 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 observación durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto en adultos, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos durante toda la noche).

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

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 trastornos graves de la frecuencia cardíaca o de bradicardia significativa, **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc > 470 mseg [mujeres adultas], o > 450 mseg [hombres adultos]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) 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.

El 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 (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) produce una disminución de la frecuencia cardíaca, **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

La experiencia con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) es limitada en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (tales como verapamil o diltiazem), u otras sustancias que puedan disminuir dicha frecuencia (por ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina). Como el inicio del tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca el tratamiento con **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg) no debe instaurarse en pacientes que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con tales sustancias. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod sólo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Si se tiene pensado administrar **Fibronerina** (Fingolimod 0,5 mg), se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca. Si el tratamiento que disminuye el ritmo cardíaco no

puede ser interrumpido, 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 (ver "INTERACCIONES").

Intervalo QT

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

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

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipocalcemia o 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 tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento 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

Suspensión del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender el tratamiento con **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de Fingolimod de la circulación. El médico debe estar al tanto de que Fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 ó 2 meses tras la suspensión del tratamiento (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES") aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. La instauración de otras terapias durante este período dará por

resultado exposición concomitante al Fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg) puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario obrar con prudencia.

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.

Función hepática

Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente elevación de alanina aminotransaminasa (ALAT), pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST), han sido reportados en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod. 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. En los estudios clínicos ocurrió un aumento de 3 veces o mayor de ALAT en 8,0% de los pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con Fingolimod se discontinuó si el aumento excedía unas 5 veces el LSN. Luego de la re-iniciación del tratamiento en algunos pacientes ocurrió una recurrencia de la elevación de las transaminasas hepáticas, apoyando una relación con la droga. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. Los niveles de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción 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.

Niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg). En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y a partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg). En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg) 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 **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

En aquellos pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben analizarse las enzimas hepáticas y bilirrubina y discontinuarse **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) si se confirma una lesión hepática significativa (ver "REACCIONES ADVERSAS - Función hepática"). 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 no contarse con datos para establecer que los pacientes con hepatopatía preexistente se encuentran en riesgo de desarrollar hepatogramas con valores alterados con el tratamiento con **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg), debe ejercerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Efectos en la presión arterial

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

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 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, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 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 tanto, la presión arterial se debe controlar de forma regular durante el tratamiento.

Efectos respiratorios

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) se han reportado en dosis de 0,5 mg, en ensayos clínicos y en la post-comercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza severo de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia isquemia cerebrovascular o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) debe interrumpirse si se sospecha de un PRES.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se sustituye un tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad por **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg), la vida media y modo de acción de la otra terapia debe ser considerada con el fin de evitar un efecto inmune aditivo, mientras al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg), un estudio reciente completo del recuento sanguíneo (es decir después de la discontinuación del tratamiento previo) deberá estar disponible para

garantizar que cualquier efecto inmunológico de tales terapias (por ejemplo, las citopenias) ha sido resuelto.

Interferón beta, Acetato de glatiramer o Dimetilfumarato

Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg) puede generalmente ser iniciado inmediatamente después de la discontinuación de Interferón beta o Acetato de glatiramer. El periodo de lavado de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del recuento sanguíneo completo antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg).

Natalizumab o teriflunomida

Debido a la vida media prolongada de natalizumab o teriflunomida, se requiere cautela cuando se cambia a los pacientes de éstas terapias a **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) por los potenciales efectos inmunes aditivos.

Se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg), evaluando caso por caso, cuando natalizumab se sustituya por **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg).

La eliminación de natalizumab por lo general tarda hasta dos o tres meses siguientes a la discontinuación.

Teriflunomida también se elimina lentamente desde el plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, la depuración de teriflunomida desde el plasma puede tardar varios meses y hasta dos años. Un procedimiento de eliminación acelerada se describe en la información del producto teriflunomida.

Alemtuzumab

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en la información de éste producto, el inicio de tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) luego de alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios del tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) claramente superen los riesgos para cada paciente individual.

Corticosteroides

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

Neoplasias cutáneas

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con Fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización ha habido casos de linfoma. Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B

positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento.

Mujeres en edad fértil

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

- ser informadas de este riesgo para el feto,
- deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y
- deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver “CONTRAINDICACIONES” y “FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA” y la información incluida en el material informativo para el médico).
- deben consultar con un ginecólogo quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumefactas

En la experiencia poscomercialización se notificaron 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.

Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no se puede utilizar para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. 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.

INTERACCIONES

Drogas que prolongan el intervalo QT

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT han sido asociados con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Debido a que el inicio del tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) ocasiona una disminución en la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben ser monitoreados con ECG continuos durante la noche en un centro médico

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben administrarse conjuntamente debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas en cuanto a la dosis y duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el criterio clínico. En ensayos clínicos la coadministración de un ciclo corto de corticosteroides para el tratamiento de los brotes no aumentó la frecuencia total de infección en los pacientes tratados con Fingolimod en comparación con placebo (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como natalizumab, teriflunomida o

mitoxantrona, por **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES" - Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras").

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) y hasta dos meses después de la suspensión del mismo. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

Sustancias inductoras de bradicardia

Cuando Fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional en la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con Fingolimod, pero este efecto no se observa con diltiazem. Esto fue demostrado en un ensayo con voluntarios sanos. Debido a la posibilidad de reducción en la frecuencia cardíaca, el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) no debe iniciarse en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que puedan reducir el ritmo cardíaco tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como verapamil o diltiazem), ivabradina u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (como la digoxina), agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los efectos potenciales aditivos en la frecuencia cardíaca. Si se considera el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg), debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento, incluyendo monitoreo continuo de 24 horas luego de la primera dosis (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES").

Durante el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras enzimas 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 de la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (ABC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la 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 ABC 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 ABC 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 sobre otras sustancias

Fingolimod es improbable que interactúe con sustancias que predominantemente se aclaran mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver “CONTRAINDICACIONES”). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) ya que la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”). El material informativo para el médico también incluye medidas específicas. La paciente debe consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado para la paciente. Estas medidas se deben implementar antes de recetar Fingolimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con Fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad (ver “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”).

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 (ver “INFORMACION PRECLINICA DE SEGURIDAD”). Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

Por consiguiente, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo (ver “CONTRAINDICACIONES”). El tratamiento con Fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”). 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 (ver “INFORMACION PRECLINICA DE SEGURIDAD”). Debido a la posibilidad de que

Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver “INFORMACION PRECLINICA DE SEGURIDAD”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg) ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con **Fibronneurina** (Fingolimod 0,5 mg), se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas (ver “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES” – Bradiarritmia”).

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%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 4 presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos. También se notifican las reacciones adversas procedentes de la experiencia poscomercialización con Fingolimod mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía.

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: resumen tabulado 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 (incluidos 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

Infecciones e infestaciones	
	Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune*** Edema periférico***
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	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 cardiacos	
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 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

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

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

*** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del 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 han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

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 **Fibronurina** (Fingolimod 0,5 mg) teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de Fingolimod y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg. La mayoría de los casos descritos en los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante las primeras 3 ó 4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante un examen oftálmico de rutina. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 17% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0,6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de Fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes *mellitus*. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes *mellitus*, el tratamiento con dosis de 2,5 ó 5 mg de Fingolimod duplicó la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró durante las primeras 6 horas del inicio del tratamiento, con una disminución de la frecuencia cardíaca media, medida a través del pulso, de 12 a 13 latidos por minuto con Fingolimod 0,5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. En pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg, en raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica. 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 el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En adultos esto ocurrió en el 4,7% de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes adultos del grupo de Fingolimod 0,5 mg.

Desde la comercialización del producto, se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y resolución espontánea, durante el período de observación de seis horas siguientes a la primera dosis de Fingolimod. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en estudios clínicos como en la comercialización fueron por lo general transitorios, asintomáticos y se resolvieron en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, pero en los estudios clínicos un paciente del grupo de 0,5 mg recibió isoproterenol contra un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz tipo I).

Desde la comercialización de Fingolimod, durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito acontecimientos aislados de manifestación retardada tales como asístoles transitorias y muerte sin causa aparente. La co-medicación o las enfermedades pre-existentes han sido factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con Fingolimod es dudosa.

Presión arterial

En los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de Fingolimod 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 que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5 % de los pacientes del grupo de Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes del grupo del placebo. En la experiencia post-comercialización, se han notificado 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 **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg).

Función hepática

Un aumento de las enzimas hepáticas ha sido reportado en pacientes adultos y pediátricos con esclerosis múltiple tratados con Fingolimod. En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones plasmáticas de ALAT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3x$ LSN) e igual o superior al quintuple de dicho límite ($\geq 5x$ LSN) respectivamente, comparando con las cifras correspondientes en el grupo placebo de 1,9% y 0,9%, 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 las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque la mayoría de las elevaciones se produjeron dentro de los 12 primeros meses. Las concentraciones plasmáticas de ALAT volvieron a ser normales en los dos meses posteriores a la suspensión de Fingolimod aproximadamente. En un número reducido de pacientes, quienes padecieron elevaciones de ALAT $\geq 5x$ LSN y prosiguieron el tratamiento con el producto, las elevaciones se normalizaron en unos 5 meses (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES").

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, 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.

Aparato respiratorio

Se observaron reducciones menores dosis-dependientes, de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) con el tratamiento con Fingolimod que comenzaron al mes y permanecieron estables luego. Al mes 24, la reducción respecto de los valores basales en porcentaje del VEF-1 previsto fue de 2,7% para Fingolimod 0,5 mg y 1,2% para placebo, diferencia que resolvió al discontinuar el tratamiento.

Para la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron de 3,3% para Fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Episodios 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).

Linfomas

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y durante la comercialización de Fingolimod. Los casos reportados 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 en la experiencia poscomercialización incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (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.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Voluntarios sanos toleraron bien dosis únicas hasta 80 veces mayores que la recomendada (0,5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar torácicos que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir bradicardia. La disminución de la frecuencia cardíaca suele comenzar durante la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración. 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 informes de conducción auriculoventricular lenta con comunicaciones aisladas de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio, que se resolvió de forma espontánea (ver "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

En caso de sobredosis en un paciente que recibe **Fibroneurina** (Fingolimod 0,5 mg) por primera vez, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es <45 lpm en adultos, 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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES").

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán Fingolimod del organismo de forma significativa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 30 Cápsulas duras color amarillo (tapa) y blanco (cuerpo).

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FIBRONEURINA** (FINGOLIMOD 0,5 mg) DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con MS Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.317.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. _____

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del 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.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Adm: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castaños 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.



RIMADA Pablo Sebastián
CUIL 20233943127



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-27273372 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.06 08:49:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.06 08:49:34 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Fibroneurina
Fingolimod 0,5 mg
Cápsulas duras

Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES FIBRONEURINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA**
- 3. CÓMO TOMAR FIBRONEURINA**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE FIBRONEURINA**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES FIBRONEURINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)

El principio activo de **Fibroneurina** es Fingolimod.

Para qué se utiliza Fibroneurina

Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente, incluyendo síndrome clínico aislado y enfermedad secundaria progresiva activa.

Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de la progresión de las discapacidades físicas debidas a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes o recidivas) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de una recidiva pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Fibroneurina

Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal, lo cual limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** también reduce algunas de las respuestas inmunitarias de su organismo.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA

No use Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) si:

- si está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.
- si tiene una respuesta inmunitaria disminuida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una infección grave activa o una infección crónica activa como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un cáncer activo.
- si tiene problemas graves del hígado.
- si, en los últimos 6 meses, ha tenido un ataque de 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 **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.
- si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- es alérgico (hipersensible) a Fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica o no está seguro, informe a su médico antes de tomar **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de tomar Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) si:

- si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).
- si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (p. ej. mareo, náuseas o palpitaciones).
- si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardíaco (por ejemplo beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- si tiene antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope).
- si ha tenido alguna alteración en el electrocardiograma.
- si tiene pensado vacunarse.
- si nunca ha tenido varicela.
- si tiene o ha tenido trastornos u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si tiene diabetes (que puede causarle problemas en los ojos).
- si tiene problemas hepáticos.
- si tiene la presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos.
- si tiene problemas pulmonares graves o “tos del fumador”, o problemas en la respiración mientras duerme (apnea).

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica o no está seguro, informe a su médico antes de tomar **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares:

Al inicio del tratamiento, **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** produce una disminución del ritmo cardíaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardíaco, o su presión arterial pueda descender. Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata.

Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg) también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardíaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes. Durante este periodo, generalmente no cabe esperar ningún efecto del ritmo cardíaco clínicamente significativo.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas con controles del pulso y la presión arterial cada hora después de tomar la primera dosis de **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Le deberán hacer un electrocardiograma antes de la primera dosis de **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** y tras el periodo de monitorización de 6 horas. Su médico podrá monitorizarle de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del periodo de 6 horas tiene un ritmo cardíaco muy lento o decreciente, o si su electrocardiograma muestra anomalías, necesitará ser monitorizado durante un periodo más extenso (como mínimo 2 horas más y posiblemente durante la noche, hasta que esto se haya resuelto) Lo mismo corresponde si está reanudando el tratamiento tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomando **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** antes de la pausa.

Si tiene, o está en situación de riesgo de tener, latidos irregulares o anómalos, si su electrocardiograma es anómalo, o si tiene una enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca, puede que **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** no sea adecuado para usted. Si ha sufrido desmayos repentinos en el pasado o disminución del ritmo cardíaco, puede que **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** no sea apropiado para usted. Será evaluado por un cardiólogo (especialista del corazón) que le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si está tomando otros medicamentos que pueden hacer enlentecer la frecuencia cardíaca, puede que **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** no sea adecuado para usted. Es necesario que un cardiólogo le evalúe, y sea quien valore si puede cambiar a medicamentos alternativos que no disminuyan el ritmo cardíaco para permitir el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**. Si el citado cambio es imposible, el cardiólogo le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si nunca ha tenido varicela:

Si no ha tenido varicela, es probable que su médico quiera realizar un chequeo de su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela-zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** sea necesario vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones:

Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg) reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección o tiene fiebre, tiene 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 deberse a una infección por hongos y pueden ser síntomas de meningitis) y/o encefalitis

provocadas por una infección por hongos o por el virus del herpes), llame inmediatamente a su médico 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 **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**. Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH, en pacientes tratados con Fingolimod. 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.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

Se ha reportado raramente un cuadro de dolor de cabeza repentino, confusión, trastornos visuales y convulsiones, llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con Fingolimod. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** porque puede ser grave.

Edema macular:

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección de los ojos (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**, el médico podría solicitar que le examinen los ojos al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento.

La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Si tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión.
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática:

Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**. **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** puede interferir los resultados de las pruebas de la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, un oscurecimiento anómalo de la orina, dolor en su lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, tiene menos apetito de lo habitual, o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, informe inmediatamente a su médico.

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, informe inmediatamente a su médico.

Antes, durante y después del tratamiento su médico le solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener que interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con el hígado.

Presión arterial alta:

Como **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)** produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle la presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares:

Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg) tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con «tos del fumador» tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo:

El efecto que se espera del tratamiento con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)** es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que hacerse análisis de sangre, informe al médico que está tomando **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, ya que si no lo hiciera puede que el médico no interprete bien los resultados de los análisis.

Antes de iniciar el tratamiento con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, su médico confirmará si tiene suficientes glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Cáncer de piel:

En pacientes con EM que han sido tratados con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)** se han notificado casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel, 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 (por ejemplo: Lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, 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 **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**. 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:

Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg) 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 **Fibronneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Cambio de otros tratamientos a Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** 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 **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**. 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 **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** es adecuado para usted.

Mujeres en edad fértil:

Si **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** su médico le explicará los riesgos que existen y le pedirá que se haga un test de embarazo para asegurarse que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**. Su médico ginecólogo le explicará qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**. Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar medidas anticonceptivas eficaces (ver sección “Embarazo y lactancia”).

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg):

No deje de tomar **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** 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 **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, ya que podría ser grave (ver en sección 3 “Si interrumpe el tratamiento con Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)” y también sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Ancianos:

La experiencia con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Uso en niños y adolescentes:

Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) no debe administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente, informe a su médico si está usando:

- Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizadas para el tratamiento de la EM, como el interferón beta, el acetato de glatiramer, el natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona, teriflunomida o dimetilfumarato. No debe utilizar **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también “QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FIBRONEURINA (FINGOLIMOD 0,5 mg) - No use Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) si”)
- Corticosteroides. debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune
- Vacunas. Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían

prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este período de tiempo.

- Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco (por ejemplo los beta-bloqueantes como el atenolol). El uso de **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**.
- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** ya que estp podría intensificar el efecto en los latidos irregulares del corazón.

Otros medicamentos:

- inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
- carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**).

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 **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedarse embarazada y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces. Si está tomando **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** y planea tener un bebé, hable primero con su médico. Antes de intentar embarazarse, debe dejar de tomar **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** y esperar al menos dos meses. Durante estos dos meses, aún debe usar anticonceptivos.

Si **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** 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%). Si usa **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** durante el embarazo, su hijo podría tener un mayor riesgo de defectos congénitos, en particular los que afectan el corazón, los riñones, los huesos y los músculos.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- antes de iniciar el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** 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 **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar medidas anticonceptivas eficaces para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico ginecólogo acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)** informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver en sección “Si interrumpe el tratamiento con **Fibronurina (Fingolimod 0,5 mg)**” y también sección “Posibles efectos adversos”). Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

Lactancia:

Durante el tratamiento con **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** no deberá dar el pecho.

Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg) pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias:

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** pueda tener influencia en su capacidad para conducir vehículos y uso de maquinarias.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)**. Durante este período de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. CÓMO TOMAR FIBRONEURINA

El tratamiento con **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Adultos:

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

Tome **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** una vez al día con un vaso de agua. Puede tomar **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** con o sin alimentos.

La toma de **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** cada día a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

No exceda la dosis recomendada.

Si tomó más Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg) de la que debe

Si ha tomado más **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** de la que debe, informe inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg):

Si ha estado tomando **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un período de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg):

No deje de tomar **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** ni cambie la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg) permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto.

Después de interrumpir el tratamiento con **Fibronaurina (Fingolimod 0,5 mg)** podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento para la EM.

Si debe reanudar el tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** y de qué modo. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, ya que podría ser grave.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves.

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

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

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

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

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

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

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

- 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 **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**.
 - Signos de enfermedad del hígado (incluyendo insuficiencia hepática), tales como tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia), náuseas o vómitos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), orina oscura (de color marrón), menos apetito de lo habitual, cansancio y resultados anómalos de las pruebas de la función del hígado. En un número pequeño de casos, la insuficiencia hepática podría conllevar un trasplante de hígado.
 - Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
 - Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
 - Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.
 - Tras la interrupción del tratamiento con **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)**, pueden reaparecer los síntomas de la EM y pueden ser peores de lo que eran antes o durante el tratamiento.
 - Forma autoinmune de anemia (descenso en la cantidad de glóbulos rojos) en la que se destruyen los glóbulos rojos (anemia hemolítica autoinmune).

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

Otros efectos adversos

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

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

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

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo.
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca).
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos).

- Debilidad.
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (signos de eccema). Pérdida de cabello.
- Picazón.
- Dificultad para respirar.
- Depresión.
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título “Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves”).
- Hipertensión (Fingolimod puede producir un leve aumento de la presión arterial).
- Dolor muscular.
- Dolor en las articulaciones.
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos).

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

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

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

- Cáncer del sistema linfático (linfoma).

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

- Inflamación periférica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a MS Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar o comunicándose con A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE FIBRONEURINA

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.

Mantenga **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fibroneurina

El principio activo es Fingolimod.

Cada Cápsula dura de **Fibroneurina** contiene **0,5 mg de Fingolimod** (como Fingolimod Clorhidrato). Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio, Amarillo Óxido Férrico, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Aspecto de Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg) y contenido del envase

Las Cápsulas duras de **Fibroneurina (Fingolimod 0,5 mg)** son de color amarillo (tapa) y blanco (cuerpo) y se presentan en envases conteniendo 28 y 30 Cápsulas duras.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FIBRONEURINA (FINGOLIMOD 0,5 mg)** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Para información adicional del producto comunicarse con MS Synthon Bagó – Información de Productos - Dirección Médica: informacionmedica@synthonbago.com.ar – 011-4384-9970.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.317.

Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. _____

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.



RIMADA Pablo Sebastián
CUIL 20233943127



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-27273372 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.06 08:49:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.06 08:49:19 -03:00