



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-13501485-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-13501485-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEBRINA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,5 mg; aprobado por Certificado N° 57.773.

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

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEBRINA / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, FINGOLIMOD 0,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-31187329-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrantes en el documento: IF-2024-31187582-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.773 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-13501485-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**LEBRINA®**  
**FINGOLIMOD**  
**0,5 mg**  
**Cápsulas Duras – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es LEBRINA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar LEBRINA.
- 3- ¿Cómo tomar LEBRINA?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

### **1-¿QUÉ ES LEBRINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

LEBRINA contiene fingolimod.

Fingolimod es un medicamento que se usa para tratar formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) en adultos.

### **2- ANTES DE TOMAR LEBRINA:**

**No tome LEBRINA si:**

- Ha tenido un ataque cardíaco, angina inestable, accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (TIA) o determinados tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.

- Tiene determinados tipos de latidos cardiacos irregulares o anormales (arritmia), incluso pacientes en los cuales se observa un hallazgo cardiaco llamado QT prolongado en el ECG.
- Está tomando determinados medicamentos que cambian el ritmo cardiaco.
- Es alérgico (hipersensible) al LEBRINA o a cualquiera de los demás componentes que figuran al final de este prospecto. Las reacciones alérgicas, que pueden incluir síntomas como sarpullido o picazón, hinchazón de los labios, la lengua o la cara.
- Si está embarazada o si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas eficaces.

Hable con su médico antes de tomar LEBRINA si tiene alguna de estas condiciones o no sabe si tiene alguna de estas condiciones.

**Tenga especial cuidado:**

LEBRINA puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- Bradicardia o bradiarritmia (frecuencia cardiaca lenta) al inicio del tratamiento.

LEBRINA puede hacer que su frecuencia cardiaca disminuya, especialmente después de tomar la primera dosis. Por este motivo, le realizarán un estudio para verificar la actividad eléctrica del corazón (ECG) antes de que tome la primera dosis de LEBRINA.

Los adultos y los niños serán observados por un profesional de la salud durante al menos 6 horas después de tomar su primera dosis de LEBRINA. Los niños también deben ser observados por un profesional de la salud durante al menos 6 horas después de tomar su primera dosis de 0,5 mg de LEBRINA al cambiar de la dosis de 0,25 mg.

Después de tomar la primera dosis de LEBRINA o de que un niño cambie de la dosis de 0.25 mg a 0,5 mg, le controlarán su pulso y su presión arterial cada hora, y será observado por su médico para ver si tiene efectos adversos graves. Si su frecuencia cardiaca disminuye demasiado, puede tener síntomas tales como: mareo, cansancio, sensación de que su corazón está latiendo lentamente o saltando latidos, dolor en el pecho.

Los síntomas de frecuencia cardíaca lenta normalmente se producirán durante las primeras 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA, aunque se pueden producir hasta 24 horas después de tomar la primera dosis.

6 horas después de tomar la primera dosis de LEBRINA se le realizará otro ECG. Si el ECG muestra cualquier problema cardíaco o si su frecuencia cardíaca es aún muy lenta o continúa disminuyendo, se lo continuará observando.

Si tiene algún efecto adverso grave después de la primera dosis de LEBRINA, particularmente aquéllos que requieran tratamiento con otros medicamentos, permanecerá en la institución médica para ser observado durante la noche. También será observado por cualquier efecto adverso grave durante por lo menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de LEBRINA al día siguiente.

Si tiene determinados tipos de problemas cardíacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar su corazón, será observado durante la noche después de tomar la primera dosis de LEBRINA.

La frecuencia cardíaca lenta normalmente regresará al ritmo normal dentro del mes de comenzar a tomar LEBRINA. Llame a su médico o concurra a la sala de guardia más cercana de inmediato si tiene cualquier síntoma de frecuencia cardíaca lenta.

Si se olvida 1 o más dosis de LEBRINA, puede necesitar que lo observe un profesional de la salud cuando tome la dosis siguiente. Llame a su médico si se olvida una dosis de LEBRINA. Consulte “¿CÓMO TOMAR LEBRINA?”.

- Infecciones.

LEBRINA puede aumentar el riesgo de infecciones graves que pueden ser potencialmente mortales y causar la muerte. Usted no debe recibir vacunas vivas durante el tratamiento con LEBRINA y durante 2 meses después de dejar de tomar LEBRINA. Hable con su médico antes de recibir una vacuna durante el tratamiento y hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento con LEBRINA. Si recibe una vacuna viva, puede padecer la infección que la vacuna estaba destinada a prevenir. Las vacunas pueden no funcionar tan bien cuando se administran durante el tratamiento con LEBRINA.

Virus del Papiloma Humano (VPH). Debido al riesgo de infección por el VPH, consulte a su médico para realizarse la prueba de Papanicolaou de rutina.

LEBRINA reduce la cantidad de linfocitos (glóbulos blancos) en la sangre. Por lo general, esto regresa a niveles normales dentro de los 2 meses de dejar el tratamiento. Su médico puede realizar un análisis de sangre antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de estos posibles síntomas de infección: Fiebre, cansancio, dolores corporales, escalofríos, náuseas, vómitos, o síntomas de meningitis como: dolor de cabeza acompañado de fiebre, rigidez en el cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

La LMP es una infección cerebral rara que generalmente conduce a la muerte o a la discapacidad grave. La LMP generalmente ocurre en personas con sistemas inmunes debilitados, pero también puede aparecer sin debilitación de su sistema inmune. Los síntomas de la LMP suelen empeorar con el transcurso de los días o semanas. Es importante que llame a su médico de inmediato si tiene problemas médicos nuevos o que empeoran y que han durado varios días, incluyendo: debilidad en 1 lado de su cuerpo, pérdida de coordinación en brazos y piernas, disminución de la fuerza, problemas con el equilibrio, cambios en su visión, cambios en su pensamiento o memoria, confusión, cambios en su personalidad.

- Edema macular.

El edema macular puede causar algunos de los mismos síntomas sobre la visión que un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Usted puede no notar ningún síntoma con el edema macular. El edema macular normalmente empieza en los primeros 3 a 4 meses después de comenzar a tomar LEBRINA. Su médico debe examinar su visión antes de que comience a tomar LEBRINA y luego de 3 a 4 meses de que comience a tomar LEBRINA, o en cualquier momento que note cambios en la visión durante el tratamiento. El riesgo de edema macular puede ser mayor si tiene diabetes o si ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: visión borrosa o con sombras, un punto ciego en el centro de su visión, sensibilidad a la luz, visión de color no habitual (teñido).

- Mujeres en edad fértil.

Si LEBRINA se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA 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 LEBRINA. Su médico ginecólogo le explicará qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma LEBRINA. Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (ver “Embarazo” y “lactancia”).

- Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con LEBRINA.

No deje de tomar LEBRINA ni cambie la dosis que le han recetado sin comentarlo antes con su médico.

Antes de tomar LEBRINA, informe a su médico todas sus patologías médicas, incluso si tuvo o tiene actualmente:

- Latidos cardiacos irregulares o anormales (arritmia).
- Antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (TIA).
- Problemas cardiacos, que incluyen ataque cardiaco o angina de pecho.
- Antecedentes de desmayos repetidos (síncope).
- Fiebre o infección, o si no puede combatir infecciones debido a una enfermedad o por estar tomando medicamentos que disminuyen su sistema inmunológico.
- Recientemente recibió una vacuna o está programado que reciba una vacuna.
- Si ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela. Su médico puede realizar un análisis de sangre para el virus de la varicela. Usted puede necesitar la vacuna contra la varicela y luego tener que esperar 1 mes para comenzar a tomar LEBRINA.
- Si su hijo ha completado su calendario de vacunación. Su hijo debe haber completado su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con LEBRINA.
- Problemas oculares, especialmente una inflamación del ojo llamada uveítis.

- Diabetes.
- Problemas respiratorios, incluso durante el sueño.
- Problemas hepáticos.
- Presión arterial alta.
- Cánceres de piel como el carcinoma de células basales (BCC) y el melanoma.

**Tenga en cuenta que:**

Se desconoce si LEBRINA es seguro y efectivo en niños menores de 10 años.

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 LEBRINA 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 LEBRINA se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a fingolimod durante el embarazo es de aproximadamente 2 veces más que la observada en la población general (donde la tasa de malformaciones congénitas es aproximadamente del 2-3%). Las malformaciones comunicadas más frecuentemente incluyeron malformaciones cardíacas, renales y musculoesqueléticas.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- Antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA 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 LEBRINA 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 LEBRINA.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con LEBRINA informe

IF-2024-13961563-APN-DGA#ANMAT

inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver en sección “NO TOME LEBRINA”: “Si interrumpe el tratamiento con LEBRINA” y también sección “Posibles efectos adversos”). Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

#### Lactancia:

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

#### Uso de otros medicamentos y LEBRINA:

Debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Particularmente, informe a su médico si toma medicamentos que afecten su sistema inmunológico, como los corticoides, o si los ha tomado en el pasado. Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y/o a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

Usar LEBRINA y otros medicamentos al mismo tiempo puede afectar la forma en la que trabajan los medicamentos provocando efectos adversos graves.

### **3- ¿CÓMO TOMAR LEBRINA?**

Un profesional de la salud lo observará por al menos 6 horas después de la primera dosis de LEBRINA. Los niños también deben ser observados por un profesional sanitario durante al menos 6 horas después de tomar su primera dosis de 0,5 mg de LEBRINA. Consulte “Tenga especial cuidado”.

Tome LEBRINA exactamente como le dice su médico.

Tome LEBRINA 1 vez por día.

Tome LEBRINA con o sin alimentos.

#### **Si olvidó tomar LEBRINA:**

Llame a su médico de inmediato si se olvida una dosis de LEBRINA. Puede ser necesario que lo observe un profesional de la salud por al menos 6 horas cuando tome la dosis siguiente.

Si fuera necesario que lo observe un profesional de la salud cuando tome la siguiente dosis de LEBRINA se le realizará:

- Un ECG (electrocardiograma) antes de que tome la dosis.
- Mediciones de pulso y presión arterial cada hora después de que tome la dosis.
- Un ECG 6 horas después de que toma la dosis.

Si tiene determinados tipos de problemas cardiacos, o si está tomando determinados tipos de medicamentos que pueden afectar el corazón, un profesional de la salud lo observará durante la noche en una institución médica después de que tome la dosis de LEBRINA.

Si tiene efectos adversos graves después de tomar una dosis de LEBRINA, particularmente aquéllos que requieren tratamiento con otro medicamento, se quedará en la institución médica para que lo observen durante la noche. Si estuvo en observación durante la noche, también será observado por cualquier efecto adverso grave por al menos 6 horas después de que tome la segunda dosis de LEBRINA. Consulte “Tenga especial cuidado”.

### **Si interrumpe el tratamiento con LEBRINA:**

No deje de tomar LEBRINA sin hablar primero con su médico.

### **Si tomó más LEBRINA del que debe:**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

#### 4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

LEBRINA puede causar efectos adversos graves. Consulte “Tenga especial cuidado”. Los efectos adversos graves incluyen:

**Hinchazón y estrechamiento de los vasos sanguíneos en el cerebro:** En raras ocasiones, se ha presentado una afección denominada SEPR (síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que toman LEBRINA. Los síntomas de SEPR generalmente mejoran cuando deja de tomar LEBRINA. Sin embargo, si no se trata, puede provocar un accidente cerebrovascular. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor de cabeza repentino y grave.
- Confusión.
- Convulsiones.
- Pérdida de visión repentina u otros cambios en la visión.

**Problemas respiratorios:** Algunas personas que toman LEBRINA sufren dificultad para respirar. Llame a su médico de inmediato si tiene problemas para respirar nuevos o empeorados.

**Problemas hepáticos:** LEBRINA puede causar problemas hepáticos. Su médico debe realizar análisis de sangre para controlar su hígado antes de que comience a tomar LEBRINA. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Náuseas,
- Vómitos,
- Dolor de estómago,
- Pérdida del apetito,
- Cansancio,
- Su piel o el blanco de sus ojos se ponen amarillos,
- Orina oscura.

**Empeoramiento grave de la esclerosis múltiple después de suspender LEBRINA.** Cuando se interrumpe el tratamiento con LEBRINA, los síntomas de la esclerosis múltiple (EM) pueden reaparecer y empeorar en comparación con antes o durante el tratamiento. Muchas personas que tienen un empeoramiento de los síntomas de la EM después de detener el tratamiento con LEBRINA no vuelven al nivel de función que tenían antes de suspender LEBRINA. Este empeoramiento ocurre con mayor frecuencia

dentro de las 12 semanas después de detener LEBRINA, pero puede ocurrir más tarde. Siempre hable con su médico antes de dejar de tomar LEBRINA por cualquier motivo. Informe a su médico si tiene síntomas de empeoramiento de la EM después de dejar de tomar LEBRINA.

**Aumento de la presión arterial:** Su médico debe controlar su presión arterial durante el tratamiento con LEBRINA.

**Cánceres de piel que incluyen carcinoma de células basales (BCC) y melanoma:** Informe a su médico si presenta algún cambio en la apariencia de su piel, incluyendo cambios en algún lunar, un área oscura nueva en su piel, una llaga que no cicatriza o crecimientos en su piel, como un bulto que puede ser brillante, blanco nacarado, color piel o rosa. Su médico debe controlar su piel para detectar cualquier cambio durante el tratamiento con LEBRINA. Limite la cantidad de tiempo que pasa bajo la luz solar y la luz ultravioleta (UV). Use ropa protectora y use un protector solar con un alto factor de protección solar.

**Reacciones alérgicas:** informe a su médico si tiene síntomas de una reacción alérgica, como sarpullido, urticaria o hinchazón de los labios, la lengua o la cara.

Los efectos adversos más frecuentes de LEBRINA incluyen:

- Dolor de cabeza
- Pruebas hepáticas anormales
- Diarrea
- Tos
- Gripe
- Sinusitis
- Dolor de espalda
- Dolor abdominal
- Dolor en brazos o piernas

Informe a su médico si tiene algún efecto colateral que le moleste o que no desaparezca.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico**

**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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

## 5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Caducidad: No utilice FINGOLIMOD después de la fecha de vencimiento.

## 6- INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de LEBRINA:

El principio activo es fingolimod (como fingolimod clorhidrato). Los demás componentes son: celulosa microcristalina, almidón de maíz y almidón pregelatinizado (STARCAP 1500), talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (C.I. 77492), dióxido de titanio (C.I. 77891) y gelatina.

### Presentación:

Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 57.773**

**LABORATORIO:** ASOFARMA S.A.I. y C.

**DOMICILIO:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Fecha de última revisión:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-13501485- ASOFARMA - inf pacientes - Certificado N57.773

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.25 14:46:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.25 14:46:23 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**LEBRINA®**  
**FINGOLIMOD**  
**0,5 mg**  
**Cápsulas Duras – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### FÓRMULA

*Cada cápsula dura contiene:*

Fingolimod	0,50 mg
(Como <i>fingolimod clorhidrato</i> )	(0,56 mg)

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón de maíz y Almidón pregelatinizado (STARCAP 1500), Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (C.I. 77492), Dióxido de titanio (C.I. 77891), Gelatina, c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA27

### INDICACIONES

LEBRINA está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) en pacientes adultos.

### FARMACOLOGÍA

#### Mecanismo de acción

Fingolimod se metaboliza por la esfingosina quinasa en su metabolito activo, fingolimod fosfato. Fingolimod fosfato es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato y se une con alta afinidad a los receptores 1, 3, 4 y 5 de esfingosina. Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para salir de los ganglios linfáticos, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica. El mecanismo por el cual fingolimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple es desconocido, pero puede

IF-2024-13961563-APN-DGA#ANMAT

implicar la reducción de la migración de linfocitos hacia el sistema nervioso central.

### **Efectos farmacodinámicos**

Fingolimod causa una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y la conducción AV al inicio del tratamiento. La frecuencia cardíaca aumenta progresivamente después del primer día, volviendo a los valores de referencia al mes siguiente al inicio del tratamiento crónico. Las respuestas autonómicas del corazón, incluidas las variaciones diurnas de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod. El tratamiento con fingolimod no se asocia con una disminución del gasto cardíaco.

El tratamiento con fingolimod produce una prolongación del QTc, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% (IC) de 14.0 mseg. No hay una señal consistente de aumento de la incidencia de valores atípicos del QTc, ya sea absoluto o cambio con respecto a la línea de base, asociado con el tratamiento con fingolimod. En los estudios de EM, no hubo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QT, pero los pacientes con riesgo de prolongación de QT no se incluyeron en los estudios clínicos.

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 60% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por fingolimod.

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.

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.

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación, generando disminuciones de los títulos de IgM e IgG específicos de antígeno. La

capacidad para desencadenar una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en la piel también se ve reducida. Las respuestas inmunológicas disminuyen en relación a la dosis de fingolimod.

Las dosis únicas de fingolimod  $\geq 5$  mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian con un aumento dependiente de la dosis en la resistencia de las vías respiratorias.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción:

La  $t_{\max}$  de fingolimod es de 12-16 horas. La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93%. La ingesta de alimentos no altera la  $C_{\max}$  o la exposición (AUC) de fingolimod y fingolimod fosfato. Por consiguiente, fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 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.

### Distribución:

Fingolimod se distribuye ampliamente (86%) en los glóbulos rojos. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en los glóbulos rojos de <17%. La unión de fingolimod y fingolimod fosfato a proteínas es alta (>99%). La unión a proteínas de fingolimod y fingolimod fosfato no se altera por insuficiencia renal o hepática. Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente  $1.200 \pm 260$  litros.

### Metabolismo:

La biotransformación de fingolimod en humanos se produce por 3 vías principales: fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero (S) farmacológicamente activo fingolimod fosfato, por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por el citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente otras enzimas CYP4F, con la subsiguiente degradación de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y por formación de análogos de ceramida no polares farmacológicamente inactivos de fingolimod. Los inhibidores o inductores de CYP4F2 y posiblemente otras isozimas CYP4F podrían alterar la exposición de fingolimod o fingolimod fosfato. Los estudios *in vitro* en hepatocitos indicaron que CYP3A4 puede contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de una fuerte inducción del CYP3A4. Después de la administración oral única de [ $^{14}\text{C}$ ] fingolimod, los principales componentes relacionados con fingolimod en la sangre, según

su contribución al AUC hasta 816 horas después de la dosis de los componentes radiomarcados totales, son fingolimod (23.3%), fingolimod fosfato (10,3%) y metabolitos inactivos [metabolito del ácido carboxílico M3 (8,3%), metabolito de ceramida M29 (8,9%) y metabolito de ceramida M30 (7,3%)].

#### Eliminación:

El aclaramiento sanguíneo de fingolimod es  $6,3 \pm 2,3$  l/h, y el promedio de la semivida 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 semivida similar en ambos. Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. 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.

### **Poblaciones especiales**

#### Pediatría:

La concentración media de fingolimod fosfato (fingolimod-P) en pacientes pediátricos con EM de 10 a 18 años de edad fue de 1,10 ng/ml, en comparación con 1,35 ng/ml en pacientes adultos con MS.

#### Ancianos:

El mecanismo de eliminación y los resultados de la farmacocinética poblacional sugieren que el ajuste de la dosis no sería necesario en pacientes ancianos. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de 65 años o más es limitada.

#### Género:

El género no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de fingolimod y fingolimod fosfato.

#### Raza:

Los efectos de la raza en la farmacocinética de fingolimod y fingolimod fosfato no se pudieron evaluar adecuadamente debido a un bajo número de pacientes no blancos en el programa clínico.

#### Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave, la  $C_{max}$  y AUC de fingolimod aumentan en un 32% y 43%, respectivamente, y la  $C_{max}$  y AUC de fingolimod fosfato aumentan en un 25% y 14%, respectivamente, sin

cambios en la vida media de eliminación aparente. Sobre la base de estos hallazgos, la dosis de fingolimos de 0.5 mg es apropiada para el uso en pacientes adultos con insuficiencia renal. Dosis de 0.25 mg y 0.5 mg de fingolimod son apropiados para uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. La exposición sistémica de 2 metabolitos (M2 y M3) se incrementa en 3 y 13 veces, respectivamente. La toxicidad de estos metabolitos no ha sido completamente caracterizada. No se ha realizado un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la  $C_{max}$  de fingolimod, pero el AUC aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la  $C_{max}$  de fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y el AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La semivida eliminación aparente de fingolimod no varía en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) deben ser vigilados estrechamente, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh).

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Evaluación previa al inicio del tratamiento con LEBRINA**

#### Evaluación cardiológica:

Se debe realizar una evaluación cardiológica en pacientes con ciertas condiciones preexistentes. Antes de comenzar el tratamiento, determine si los pacientes toman medicamentos que podrían disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (AV).

#### Hemograma (HMG) completo:

Revise los resultados de un HMG reciente.

#### Transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles totales de bilirrubina:

Antes de comenzar el tratamiento con fingolimod (es decir, dentro de los 6 meses) haga un dosaje las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total.

#### Medicamentos previos:

Si los pacientes están tomando terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si hay antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA.

#### Inmunizaciones:

Realice pruebas serológicas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA. Se recomienda la vacunación contra el VZV en pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con LEBRINA. Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, completen todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con LEBRINA.

### **Instrucciones de administración importantes**

Los pacientes que inician el tratamiento con LEBRINA y aquellos que reinician el tratamiento después de la interrupción durante más de 14 días requieren un control de primera dosis. Esta monitorización también se recomienda cuando se aumenta la dosis en pacientes pediátricos.

LEBRINA puede tomarse con o sin alimentos.

### **Posología**

La dosis recomendada de LEBRINA es de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Las dosis de LEBRINA superiores a 0,5 mg se asocian con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio adicional.

### **Monitorización de la primera dosis**

El inicio del tratamiento con LEBRINA produce una disminución en la frecuencia cardíaca, para lo cual se recomienda la monitorización. Antes de la dosificación y al final del período de observación, debe realizarse un electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes.

#### Primer monitoreo de 6 horas:

La primera dosis de LEBRINA se debe administrar en un entorno en el que estén disponibles los recursos para manejar adecuadamente la bradicardia sintomática. Se debe controlar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia,

incluyendo el control del pulso y medición de la presión arterial a cada hora.

#### Monitoreo adicional después de las primeras 6 horas:

El monitoreo se debe continuar hasta alcanzar la normalidad de los parámetros o si estuviera presente alguna de las siguientes situaciones (incluso en ausencia de síntomas) después de 6 horas:

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis es menos de 45 lpm en adultos, menos de 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, o menos de 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 u 11 años de edad.
- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis se encuentra en el valor más bajo post\_dosis, lo que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo en el corazón puede no haber ocurrido.
- El electrocardiograma 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado o superior nuevo.

Si se produce una bradicardia sintomática post\_dosis, inicie un tratamiento adecuado, comience la monitorización ECG continua y continúe controlando hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continúe con el monitoreo durante la noche y repita el monitoreo de 6 horas después de la segunda dosis.

#### Monitoreo durante la noche:

Debe instituirse un monitoreo continuo de ECG durante la noche en un centro médico en caso de:

- Pacientes que requieren intervención farmacológica para la bradicardia sintomática. En estos pacientes, la primera estrategia de monitorización de la dosis debe repetirse después de la segunda dosis de LEBRINA.
- Pacientes con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes.
- Pacientes con un intervalo QTc prolongado antes de la dosificación o durante las 6 horas de observación, o con un riesgo adicional de prolongación del intervalo QT, o en terapia concomitante con medicamentos que prolongan el QT con un riesgo conocido de torsades de pointes.
- Pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

#### **Monitoreo después del reinicio de la terapia tras su interrupción**

IF-2024-13961563-APN-DGA#ANMAT

Al reiniciar LEBRINA después de la interrupción durante más de 14 días después del primer mes de tratamiento, realice la primera monitorización de la dosis, ya que los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV pueden reaparecer con la reintroducción del tratamiento con LEBRINA. Se aplican las mismas precauciones (monitorización de la primera dosis) que para la dosificación inicial. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de primera dosis después de la interrupción de 1 día o más; durante las semanas 3 y 4 del tratamiento, se recomiendan los procedimientos de primera dosis después de la interrupción del tratamiento por más de 7 días.

## CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requirió hospitalización), o insuficiencia cardíaca clase III/IV en los 6 meses previos.
- Pacientes con un historia o presencia de bloqueo aurículo-ventricular (AV) Mobitz tipo II de segundo grado o de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Pacientes con un intervalo QTc basal  $\geq 500$  mseg.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con fármacos de clase Ia o III
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones observadas en asociación a fingolimod incluyen erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento.
- Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos. (Ver secciones “Advertencias y precauciones” y “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

## ADVERTENCIAS

### **Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular**

Debido al riesgo de bradiarritmia y bloqueos AV, los pacientes deben ser monitorizados durante el inicio del tratamiento con fingolimod.

#### Bradicardia:

Después de la primera dosis de fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza dentro de una hora. En el día 1, la disminución máxima en la frecuencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las 6 horas y se recupera, aunque no a los niveles iniciales, entre 8 y 10 horas después de la

IF-2024-13961563-APN-DGA#ANMAT

dosis. Debido a la variación diurna fisiológica, hay un segundo período de disminución de la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis. En algunos pacientes, la disminución de la frecuencia cardíaca durante el segundo período es más pronunciada que la disminución observada en las primeras 6 horas. Frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto en adultos, y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos ocurrieron raramente. Los pacientes que experimentaron bradicardia en general fueron asintomáticos, pero algunos pacientes experimentaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y/o dolor de pecho que generalmente se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Pacientes con algunas condiciones preexistentes (ej.: cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño grave no tratada, bloqueo AV, bloqueo cardíaco sinoauricular) pueden tolerar mal la bradicardia inducida por fingolimod o experimentar alteraciones graves del ritmo cardíaco después de la primera dosis de fingolimod. Antes del tratamiento con fingolimod, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardíaca por un médico debidamente capacitado para realizar dicha evaluación, y, si se los trata con fingolimod, se deben controlar de la noche a la mañana con un ECG continuo en un centro médico después de la primera dosis.

Debido a que el inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución de la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes con un intervalo QTc prolongado basal o durante las 6 horas de observación ( $> 450$  mseg en hombres adultos y niños,  $> 470$  mseg en mujeres adultas o  $> 460$  en mseg niñas), o que tienen un riesgo adicional de prolongación del QT (hipokalemia, hipomagnesemia, síndrome congénito de QT prolongado), o que reciben terapia concurrente con fármacos que generan prolongación de QT con riesgo conocido de torsades de pointes (citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben controlarse durante la noche con un ECG continuo en un centro médico.

Después de la segunda dosis, puede producirse una disminución adicional en la frecuencia cardíaca en comparación con la frecuencia cardíaca antes de la segunda dosis, pero este cambio es de una magnitud menor que la observada después de la primera dosis. Con la dosificación continua, la frecuencia cardíaca vuelve a la línea de base dentro de 1 mes de tratamiento crónico. Los datos clínicos indican que los efectos de fingolimod sobre la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque los

efectos más leves sobre la frecuencia cardíaca pueden persistir, en promedio, 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia, momento en que la frecuencia cardíaca regresa a los valores basales. Los médicos deben permanecer atentos a los informes de los pacientes sobre los síntomas cardíacos.

#### Bloqueo aurículo-ventricular (AV):

El inicio del tratamiento con fingolimod ha provocado retrasos transitorios en la conducción AV. Los pacientes pueden tener bloqueos de primer y segundo grado (Mobitz Tipo I o AV 2: 1), generalmente después de las primeras 12 horas después de la dosis. Las anomalías de la conducción generalmente son transitorias y asintomáticas, y se resuelven dentro de las primeras 24 horas del tratamiento, pero ocasionalmente requieren tratamiento con atropina o isoproterenol.

En algunos pacientes que recibieron fingolimod, también se observó bloqueo AV de tercer grado y bloqueo AV con escape de unión durante el primer período de observación de 6 horas. Los eventos aislados de inicio retrasado, que incluyen asistolia transitoria y muerte inexplicable, se han producido dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis. Estos eventos fueron confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente, y la relación con fingolimod es incierta. También se informaron casos de síncope después de la primera dosis de fingolimod.

### **Infecciones**

#### Riesgo de infección:

Fingolimod causa una reducción dependiente de la dosis en el recuento de linfocitos periféricos del 20% -30% de los valores de referencia debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales y potencialmente mortales en asociación con el uso de fingolimod.

Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe contar con un hemograma completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la interrupción del tratamiento previo). Se debe considerar suspender el tratamiento con fingolimod si un paciente desarrolla una infección grave, y se deben evaluar los beneficios y riesgos antes de reiniciar la terapia. Debido a que la eliminación de fingolimod después de la interrupción puede demorar hasta 2 meses, el monitoreo de infecciones se debe continuar durante este período. Se debe indicar a los pacientes que reciben fingolimod que informen si presentan síntomas de infecciones a un médico.

Los pacientes con infecciones agudas o crónicas activas no deben comenzar el tratamiento hasta que se resuelvan.

En estudios controlados con placebo en pacientes adultos con EM, la tasa general de infecciones con fingolimod fue similar al placebo. Sin embargo, los casos de bronquitis, herpes zoster, gripe, sinusitis y neumonía fueron más comunes en los pacientes tratados con fingolimod. Las infecciones graves se produjeron a una tasa del 2,3% en los pacientes tratados con fingolimod frente al 1,6% con placebo.

Se han informado infecciones graves con patógenos oportunistas, incluidos virus (como virus John Cunningham (JCV), virus del herpes simple 1 y 2, virus varicella-zoster), hongos (como *Cryptococci*) y bacterias (como micobacterias atípicas) en asociación al uso de fingolimod. Los pacientes con síntomas y signos compatibles con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación diagnóstica rápida y un tratamiento adecuado.

#### Infecciones virales por herpes:

En estudios controlados con placebo en pacientes adultos, la tasa de infecciones herpéticas fue del 9% en pacientes que recibieron fingolimod en dosis de 0,5 mg y 7% con placebo.

Dos pacientes murieron a causa de infecciones herpéticas durante los estudios. Una muerte se debió a herpes zóster primario diseminado y la otra se debió a encefalitis por herpes simple. En ambos casos, los pacientes tomaban una dosis de 1.25 mg de fingolimod (más alta que la dosis recomendada de 0.5 mg) y habían recibido una dosis alta de corticosteroides para tratar las recaídas sospechosas de EM.

Se han producido con eventos graves y potencialmente mortales de infecciones por *Varicela zóster* y *Herpes simplex* diseminadas, incluidos casos de encefalitis e insuficiencia multiorgánica, en el entorno posterior a la comercialización de fingolimod. Las infecciones herpéticas diseminadas deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reciben fingolimod y presentan una recaída atípica de la EM o un fallo multiorgánico.

Se han informado casos de sarcoma de Kaposi en el entorno posterior a la comercialización. El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativo que se asocia con la infección con el virus del herpes humano 8 (HHV-8). Los pacientes con síntomas o signos compatibles con el sarcoma de Kaposi deben ser remitidos para una evaluación y manejo del diagnóstico rápido.

### Infecciones criptocólicas:

En asociación al uso de fingolimod, en el contexto posterior a la comercialización, se han informado infecciones criptocólicas, incluyendo casos de meningitis criptocócica fatal e infecciones criptocólicas diseminadas. Las infecciones criptocólicas generalmente han ocurrido después de aproximadamente 2 años de tratamiento con fingolimod, pero pueden ocurrir antes. Se desconoce la relación entre el riesgo de infección criptocócica y la duración del tratamiento. Los pacientes con síntomas y signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación y tratamiento de diagnóstico rápido.

### Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o de modulación inmunológica:

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron fingolimod no recibieron tratamiento concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticoides o inmunomoduladores utilizadas para el tratamiento de la EM. Se espera que el uso concomitante de fingolimod con cualquiera de estas terapias, y también con corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión.

Cuando rote el tratamiento a fingolimod en un paciente que recibe medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

### Test de anticuerpos/vacunación para Varicela Zoster:

Los pacientes sin antecedentes confirmados de varicela o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra VZV deben someterse a una prueba de detección de anticuerpos contra VZV antes de iniciar el tratamiento con fingolimod. Se recomienda la vacunación contra VZV en pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con fingolimod, luego de lo cual debe retrasarse el inicio del tratamiento con fingolimod durante 1 mes para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

### Infección por el virus del papiloma humano (VPH):

Se han notificado infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo: papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, en pacientes tratados con fingolimod. Se debe considerar la vacunación contra el VPH antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, teniendo en cuenta los esquemas de vacunación. Se recomienda la realización de pruebas para la detección del cáncer, incluyendo la prueba de Papanicolaou

(Pap), según el estándar de atención para pacientes que usan una terapia inmunosupresora.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Se han notificado casos de LMP durante el tratamiento con fingolimod. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que típicamente ocurre en pacientes que están inmunocomprometidos, y que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se ha producido casos de LMP en pacientes que no habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con LMP, no estaban tomando otros medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores de forma concomitante, y no tenían ninguna condición médica sistémica en curso que diera como resultado una función del sistema inmunitario comprometida. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes tratados con fingolimod durante al menos 2 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento.

Ante el primer signo o síntoma sugestivo de LMP, se debe discontinuar el tratamiento con fingolimod y realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad.

Los hallazgos en la RMN pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP, diagnosticados según los hallazgos de la RMN y la detección de ADN de JCV en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos clínicos o síntomas específicos de LMP, en pacientes tratados con medicamentos para la EM asociados con LMP, incluyendo fingolimod. Muchos de estos pacientes posteriormente se volvieron sintomáticos para LMP. Por lo tanto, el monitoreo con resonancia magnética para detectar signos que puedan ser consistentes con LMP puede ser útil, y cualquier hallazgo sospechoso debería conducir a una investigación adicional para permitir un diagnóstico temprano de LMP, si está presente. Se ha informado de una menor mortalidad y morbilidad relacionada con la LMP después de la interrupción de otro medicamento para la EM asociado con LMP en pacientes con LMP que inicialmente estaban asintomáticos en comparación con los pacientes con LMP que tenían signos y síntomas clínicos característicos en el momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección

temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o debido a las diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

Si se confirma la leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe suspender el tratamiento con fingolimod.

Se ha notificado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes tratados con moduladores del receptor S1P, incluido fingolimod, que desarrollaron leucoencefalopatía multifocal progresiva y posteriormente interrumpieron el tratamiento. SIRI se presenta como un deterioro clínico en la condición del paciente que puede ser rápido, puede provocar complicaciones neurológicas graves o la muerte y, a menudo, se asocia con cambios característicos en la resonancia magnética. El tiempo hasta la aparición del SIRI en pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva fue generalmente unos pocos meses después de la interrupción del modulador del receptor S1P. Se debe realizar un seguimiento del desarrollo de SIRI y el tratamiento adecuado de la inflamación asociada.

### **Edema macular**

Fingolimod aumenta el riesgo de edema macular. Se debe realizar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, nuevamente 3 a 4 meses después de comenzar el tratamiento, y nuevamente en cualquier momento después de que un paciente informe sobre trastornos visuales mientras este en tratamiento con fingolimod.

En los estudios clínicos, el riesgo de edema macular aumentó en forma dependiente de la dosis y ocurrió predominantemente durante los primeros 3 a 4 meses de tratamiento. Los síntomas del edema macular incluyeron visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen oftalmológico de rutina detectó edema macular en algunos pacientes sin síntomas visuales. El edema macular generalmente se resolvió parcial o completamente con o sin tratamiento después de la interrupción del fármaco. Algunos pacientes tuvieron pérdida residual de agudeza visual incluso después de la resolución del edema macular. El edema macular también se ha notificado en pacientes que toman fingolimod en el entorno posterior a la comercialización, generalmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con fingolimod en pacientes que desarrollan edema macular. La decisión de suspender o no la terapia con fingolimod, debe incluir una evaluación de los beneficios y

riesgos potenciales para el paciente individual. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia después de la reintroducción del tratamiento.

#### Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus:

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con fingolimod. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Fingolimod no ha sido evaluado en pacientes con EM y diabetes mellitus. Además del examen del fondo de ojo, que incluya la mácula antes del tratamiento y de 3 a 4 meses después de comenzar el tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben realizarse exámenes de seguimiento periódicos.

#### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes adultos que recibieron fingolimod. Los síntomas notificados incluyen: dolor de cabeza intenso y de inicio repentino, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con fingolimod.

#### **Efectos respiratorios**

Luego de 1 mes de tratamiento, fingolimod puede generar leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Los cambios en el FEV<sub>1</sub> parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la interrupción del fármaco. Fingolimod no se ha probado en pacientes con EM y función respiratoria comprometida.

Si estuviera clínicamente indicado, deben realizarse una evaluación espirométrica de la función respiratoria y de la DLCO durante el tratamiento con fingolimod.

#### **Daño hepático**

Se han producido casos de lesión hepática clínicamente significativa en pacientes tratados con fingolimod en el entorno posterior a la comercialización. Los signos de daño hepático, que incluyen enzimas hepáticas séricas marcadamente elevadas y bilirrubina total elevada, se han producido tan pronto como diez días después de la primera dosis y también se han notificado después de un uso prolongado. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado.

En estudios de 2 años en pacientes adultos, se produjeron elevaciones de las transaminasas hepáticas de 3 a 5 veces el límite superior del normal (ULN). La mayoría de las elevaciones ocurrieron dentro de los 6 a 9 meses del tratamiento. Los niveles séricos de transaminasas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de fingolimod, con niveles de hasta 5 veces el ULN. En algunos pacientes se produjeron recurrencias de las elevaciones de las transaminasas hepáticas tras la reintroducción del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod (dentro de los 6 meses), se deben controlar los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina total. Los niveles de transaminasas y bilirrubina total deben controlarse periódicamente hasta dos meses después de la interrupción de fingolimod.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de cualquier lesión hepática. Mida rápidamente los niveles de transaminasas y bilirrubina en pacientes que informan síntomas que pueden indicar una lesión hepática, como fatiga nueva o que empeora, anorexia, malestar en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si se encuentra que el paciente tiene una alanina aminotransferasa (ALT) mayor que tres veces el rango de referencia con bilirrubina total sérica mayor que dos veces el rango de referencia, se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod. No se debe reanudar el tratamiento si no se puede establecer una etiología alternativa plausible para los signos y síntomas, porque estos pacientes tienen riesgo de lesión hepática grave inducida por fármacos.

Debido a que la exposición a fingolimod se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser vigilados estrechamente, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

## **Riesgo fetal**

Debido al riesgo de malformaciones congénitas en los fetos expuestos a fingolimod en el útero, su uso está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos efectivos. Debido a que toma aproximadamente 2 meses eliminar a fingolimod del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante y 2 meses después de suspender el tratamiento con fingolimod.

El tratamiento con fingolimod debe suspenderse 2 meses antes de planificar un embarazo.

Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, fingolimod debe interrumpirse y la paciente debe recibir asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos nocivos para el feto. El embarazo debe ser monitoreado de cerca, y se deben realizar exámenes de ultrasonido.

### **Aumento grave de la discapacidad después de detener el tratamiento con fingolimod**

Se ha informado un grave aumento de la discapacidad acompañado de múltiples lesiones nuevas en la RM después de la interrupción del tratamiento con fingolimod. Los pacientes en la mayoría de estos casos informados no volvieron al estado funcional que tenían antes de dejar de tomar fingolimod. El aumento de la discapacidad generalmente se produjo dentro de las 12 semanas posteriores a la interrupción de fingolimod, pero se informó hasta 24 semanas después. Se debe monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de un aumento severo de la discapacidad luego de la interrupción del tratamiento con fingolimod y comenzar el tratamiento apropiado según sea necesario.

Después de suspender fingolimod en el contexto de leucoencefalopatía multifocal progresiva, controlar el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (LMP-SIRI).

### **Esclerosis múltiple tumefactiva**

Se han observado recaídas de EM con lesiones desmielinizantes tumefactivas en las imágenes durante la terapia con fingolimod y después de la interrupción del tratamiento en el entorno posterior a la comercialización. La mayoría de los casos reportados de EM tumefactiva en pacientes que recibieron fingolimod han ocurrido dentro de los primeros 9 meses después del inicio del tratamiento, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. También se han notificado casos de EM

tumefactiva en los primeros 4 meses después de la interrupción de fingolimod. Cuando se produce una recaída grave de la EM durante el tratamiento con fingolimod debe considerarse la EM tumefactiva, especialmente durante el inicio o después de la interrupción del tratamiento, por lo que debe realizarse una evaluación por imágenes y comenzar el tratamiento adecuado.

### **Aumento de la presión arterial**

Fingolimod se asocia con un incremento promedio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de aproximadamente 2 mmHg de la presión diastólica. Este aumento de la presión puede manifestarse aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y puede persistir con la continuación del mismo. Por lo tanto, durante el tratamiento con fingolimod la presión arterial debe controlarse de forma regular.

### **Neoplasias**

#### Neoplasias cutáneas:

El riesgo de carcinoma de células basales (BCC) y melanoma aumenta en pacientes tratados con fingolimod. Se han reportado casos de melanoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células de Merkel asociados al uso de fingolimod en el entorno posterior a la comercialización. Se recomienda para todos los pacientes realizar un examen periódico de la piel, especialmente en aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel. Se recomienda a los médicos y pacientes que vigilen las lesiones cutáneas sospechosas. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, debe evaluarse rápidamente. Como es habitual en pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y la luz ultravioleta se debe limitar con el uso de ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto.

#### Linfoma:

Se han producido casos de linfoma, incluyendo de células T, células B y linfoma del SNC, en pacientes que recibieron fingolimod. La tasa de notificación de linfoma no Hodgkin con fingolimod es mayor que la esperada en la población general ajustada por edad, género y región. El linfoma cutáneo de células T (incluida la micosis fungoide) también se ha notificado con fingolimod en el contexto posterior a la comercialización.

### **Efectos del sistema inmunológico después de la interrupción del tratamiento con fingolimod**

Fingolimod permanece en la sangre y tiene efectos farmacodinámicos, incluida la disminución de los recuentos de linfocitos, hasta 2 meses después de la última dosis. Los recuentos de linfocitos generalmente vuelven al rango normal dentro de 1 a 2 meses de haber suspendido la terapia. Debido a los efectos farmacodinámicos continuos de fingolimod, el inicio de otros medicamentos durante este período justifica las mismas consideraciones necesarias para la administración concomitante (por ejemplo, riesgo de efectos inmunosupresores aditivos).

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea, urticaria y angioedema asociados al uso de fingolimod en el contexto posterior a la comercialización. El uso de fingolimod está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fingolimod o a cualquiera de sus excipientes.

## **PRECAUCIONES**

### **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:

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

### **Uso pediátrico**

En un estudio pediátrico, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos (de 10 a menos de 18 años) que recibieron fingolimod en dosis de 0.25 mg o 0.5 mg al día fue similar al observado en pacientes adultos.

Los pacientes pediátricos, si es posible, deben completar todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con fingolimod.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fingolimod en pacientes pediátricos menores de 10 años.

### **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de EM con fingolimod no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Fingolimod debe usarse con precaución en pacientes de 65 años o más, ya que pueden presentar mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal, de enfermedades concomitantes y/o tratamientos concomitantes.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la exposición se duplica a fingolimod (pero no fingolimod-fosfato). Por este motivo, los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser vigilados estrechamente, ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

### **Insuficiencia renal**

El nivel en sangre de algunos metabolitos de fingolimod aumenta (hasta 13 veces) en pacientes con insuficiencia renal grave. La toxicidad de estos metabolitos no ha sido completamente explorada. El nivel en sangre de estos metabolitos no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

### **Interacciones:**

#### Fármacos que prolongan el QT:

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT. Los fármacos que prolongan el intervalo QT se han asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia. Dado que el inicio del tratamiento con fingolimod produce una

disminución de la frecuencia cardíaca y puede prolongar el intervalo QT, los pacientes que toman medicamentos que prolongan el QT y con un riesgo conocido de *torsades de pointes* (como, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) deben controlarse con ECG continuo, en un centro médico.

#### Ketoconazol:

Los niveles en la sangre de fingolimod y fingolimod fosfato aumentan 1,7 veces cuando se utilizan concomitantemente con ketoconazol. Los pacientes que toman concomitantemente fingolimod y ketoconazol sistémico deben ser vigilados estrechamente, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

#### Vacunas:

Fingolimod reduce la respuesta inmune a la vacunación. La vacunación puede ser menos efectiva durante y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas durante y 2 meses después del tratamiento con fingolimod debido al riesgo de infección. Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se actualicen con todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento.

#### Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras:

Se espera que las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) aumenten el riesgo de inmunosupresión, y se debe considerar el riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario si estas terapias se administran conjuntamente con fingolimod. Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, se debe considerar la duración y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no intencionados al iniciar el tratamiento con fingolimod.

#### Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción aurículo-ventricular (como, beta bloqueantes o diltiazem):

La experiencia con fingolimod en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción AV (por ejemplo, beta bloqueantes, digoxina o bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca, como diltiazem o verapamilo) es limitada. Debido a que el inicio del tratamiento con fingolimod puede resultar en una disminución adicional de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos medicamentos puede

estar asociado con bradicardia grave o bloqueo cardíaco. Se debe interconsultar con un cardiólogo o con el médico que prescribe estos medicamentos con respecto a la posibilidad de cambiar a fármacos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción aurículo-ventricular antes de iniciar el tratamiento con fingolimod. Los pacientes que no pueden cambiar de medicación, deben someterse a una monitorización continua del ECG durante la noche después de la primera dosis.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio:

Debido a que fingolimod reduce los recuentos de linfocitos en la sangre a través de la redistribución en órganos linfoides secundarios, los recuentos de linfocitos en sangre periférica no pueden utilizarse para evaluar el estado del subconjunto de linfocitos de un paciente tratado con fingolimod. Se debe contar con un hemograma reciente antes de iniciar el tratamiento con fingolimod.

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

#### **Anticoncepción en mujeres**

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

## **Embarazo**

En base a la experiencia en humanos, los datos posteriores a la comercialización 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 “Información preclínica”). Además, el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

Por consiguiente, fingolimod está contraindicado durante el embarazo (ver sección “Contraindicaciones”). El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver sección “Advertencias y Precauciones”). Si una mujer 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 sección “Advertencias y Precauciones”). Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben LEBRINA deben interrumpir la lactancia.

## **Fertilidad**

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección “Información preclínica”).

## **Información preclínica**

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

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

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

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

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.

## **REACCIONES ADVERSAS**

En base a información de dominio público, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) reportadas en asociación al uso de fingolimod fueron dolor de cabeza, elevación de las transaminasas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis, dolor de espalda, dolor abdominal y dolor en las extremidades.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados con fingolimod, y que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con fingolimod y en una tasa  $\geq 1\%$  más alta que con placebo.

***Infecciones e infestaciones:***

- Gripe
- Sinusitis
- Bronquitis
- Herpes zoster
- Tiña versicolor

***Trastornos cardiacos:***

- Bradicardia

***Trastornos del sistema nervioso:***

- Cefalea
- Migraña

***Trastornos gastrointestinales:***

- Náuseas
- Diarrea
- Dolor abdominal

***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:***

- Astenia

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:***

- Dolor de espalda
- Dolor en las extremidades

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:***

- Alopecia
- Queratosis actínica

***Exploraciones complementarias:***

- Aumento de enzimas hepáticas (ALT,  $\gamma$ -GT, AST)
- Aumento de triglicéridos sanguíneos

***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:***

- Tos
- Disnea

***Trastornos oculares:***

- Visión borrosa

***Trastornos vasculares:***

- Hipertensión

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***

- Linfopenia
- Leucopenia

***Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):***

- Papiloma cutáneo
- Carcinoma de células basales

Las reacciones: convulsiones, mareos, neumonía, eccema y prurito también se informaron en los estudios, pero la diferencia fue inferior al 1% en relación al placebo.

Eventos vasculares, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, y enfermedad oclusiva arterial periférica se informaron en ensayos clínicos previos a la comercialización en pacientes que recibieron dosis de fingolimod (1,25 - 5 mg) más altas que las recomendadas para su uso en la EM. Se han informado eventos similares con fingolimod en el entorno posterior a la comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal.

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo status epiléptico, con el uso de fingolimod en ensayos clínicos y en el entorno posterior a la comercialización en adultos. Se desconoce si estos eventos se relacionaron con los efectos de la esclerosis múltiple sola, con fingolimod, o con una combinación de ambos.

En estudios con pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores, el perfil de seguridad con dosis de 0.25 mg o 0.5 mg diarios de fingolimod fue similar al observado en pacientes adultos.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de fingolimod. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***

- Anemia hemolítica
- Trombocitopenia

***Trastornos hepatobiliares:***

- Lesión hepática

***Infecciones:***

- Infecciones criptocócicas
- Infección por el virus del papiloma humano (VPH), que incluye papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:***

- Artralgia
- Mialgia

***Trastornos del sistema nervioso:***

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible,
- Convulsiones, incluyendo status epiléptico

***Neoplasias, benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):***

- Melanoma
- Carcinoma de células de Merkel
- Linfoma cutáneo de células T (incluyendo micosis fungoide)

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:***

- Hipersensibilidad

**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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

**SOBREDOSIS:**

Fingolimod puede inducir bradicardia y bloqueo de la conducción AV (incluyendo bloqueo AV completo). La disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza dentro de 1 hora de la primera dosis y es máxima a las 6 horas en la mayoría de los pacientes.

En caso de sobredosis con fingolimod, se debe observar a los pacientes durante toda la noche con monitoreo continuo del ECG en un centro médico y con mediciones regulares de la presión arterial.

Ni la diálisis ni el intercambio de plasma dan como resultado la eliminación de fingolimod del cuerpo.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666 / 2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648 / 4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO (0221) 451-5555

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

**CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 57.773**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

IF-2024-13961563-APN-DGA#ANMAT

**DIRECTORA TÉCNICA:** Claudia Beatriz Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Fecha de última revisión:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-13501485- ASOFARMA - Prospectos - Certificado N57.773

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.25 14:46:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.25 14:46:02 -03:00