



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-59647552-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-59647552-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FLIMOR / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / 0,5 mg; FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO 0.56 mg); aprobado por Certificado N° 58.944.

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 LABORATORIOS ASPEN S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLIMOR / FINGOLIMOD, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / 0,5 mg; FINGOLIMOD (COMO CLORHIDRATO 0.56 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-68859087-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.944, 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 prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-59647552-APN-DGA#ANMAT

Flb

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.07.11 20:32:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.11 20:33:00 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR FINGOLIMOD 0.5 mg CAPSULAS DURAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición Cualitativa y cuantitativa
Cada cápsula contiene:

Fingolimod (Como clorhidrato 0.56 mg)	0.50 mg
Manitol	46.48 mg
Estearato de magnesio	0.96 mg
Componentes de la cápsula	
Dióxido de titanio	0.015 mg
Gelatina incolora	49.98 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador

CODIGO ATC: L04AA27

INDICACIONES Y USO

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad.
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes dentro de los 12 meses, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

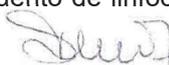
Acción Farmacológica

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) ubicado en los linfocitos, y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, 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 neurales.

Farmacodinamia

Efectos sobre el Sistema inmunitario

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 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por Fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son 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 el número se normaliza generalmente dentro de 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.

Efectos sobre frecuencia y ritmo cardíaco

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y una disminución de la conducción auriculoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima en aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, el primer día se alcanza el 70% del efecto crono trópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores base en aproximadamente un mes. 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 la ectopia. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con la 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.

Receptor S1P4

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 fueron estudiados in vitro en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se ultimó 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.

Potencial de prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod en el estado estacionario sobre el intervalo QT, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con un límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms ($\leq 13,0$ ms). No se observa una correlación entre la dosis (o exposición) y el efecto de fingolimod y la prolongación del QTc. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTc, ya fuese este absoluto o relativo con respecto al inicio. En los estudios en esclerosis múltiple, no se apreció una prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Efectos sobre la función pulmonar

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 FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75%. No obstante, 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; o 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.

FARMACOCINÉTICA

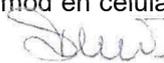
Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple. El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es Fingolimod-fosfato.

Absorción

La absorción de fingolimod se produce dentro de las 12 y 16hs. Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan al 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. La ingesta de alimentos no altera la C_{max} o la exposición (AUC) de fingolimod. La C_{max} de fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34 % pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente en los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod-fosfato tiene una captación menor que Fingolimod en células sanguíneas «17%). En conjunto se unen


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Apodada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

fuertemente a proteínas. Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

Metabolismo

En humanos fingolimod se transforma por fosforilación estéreo-selectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. 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, las sustancias relacionadas que mayoritariamente permanecen en la sangre, 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

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.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Sexo, origen étnico e insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren *Sexo, origen étnico e insuficiencia renal leve o moderada*

Insuficiencia hepática

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 de fingolimod aumentó respectivamente en un 12 %, 44 % y 103 %. En pacientes con insuficiencia 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. Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Debe introducirse con precaución en pacientes con insuficiencia 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 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 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.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

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

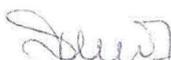
Población destinataria en general

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

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

La dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis, debe administrarse la siguiente dosis en el horario habitual.


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Apocelada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

Interrupción de tratamiento:

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

- Un 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

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 fundamentales 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.

Población pediátrica

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fingolimod en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

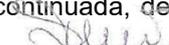
CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio o insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con arritmias cardiacas graves que requieren tratamiento con medicamentos anti arrítmicos.
- Pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- Pacientes con un intervalo QTc basal \geq 500 ms.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente. Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post-dosificación continua a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardiaco


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

vuelve hacia valores base 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 Fingolimod y transcurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod. Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia 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 monitorización 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 lpm, 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).

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo. Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o superior, síndrome del seno enfermo, bloqueo cardíaco sinoauricular, una historia de bradicardia sintomática o síncope recurrente, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)). Como una bradicardia significativa puede ser mal tolerada en pacientes con cardiopatía isquémica conocida (incluyendo angina de pecho), enfermedad cerebrovascular, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave, no se debe utilizar Fingolimod en estos pacientes. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes. Como el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución del ritmo cardíaco, Fingolimod no se debe utilizar concomitantemente con estos medicamentos. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardíaco (tales como verapamilo, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (p. ej. digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. El tratamiento con Fingolimod no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardíaco. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Fingolimod, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche. 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 con Fingolimod. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento, cuando se interrumpa el tratamiento.

Intervalo QT

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



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgos 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 aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

Infecciones

Riesgo de infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20 - 30 % de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando existan signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9 / l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9 / l$. El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, se debe realizar un diagnóstico efectivo y se deben utilizar estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser entrenados para notificar de inmediato a su médico síntomas de infección. Si un paciente desarrolla una infección grave se debe considerar la suspensión de Fingolimod y antes de reiniciar el tratamiento se debe considerar la evaluación beneficio-riesgo. La eliminación de fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Se debe instruir a los pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Infecciones virales por herpes

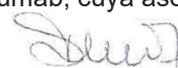
Se han registrado casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con fingolimod. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección. Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación anti varicela se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela zóster (VVZ) antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con este medicamento. El inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Infecciones por criptococos

Se han informado infecciones criptocócicas, que incluyen casos de meningitis criptocócica en el contexto posterior a la comercialización tras aproximadamente 2 o 3 años de tratamiento, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La meningitis criptocócica puede ser fatal. Por esta razón, los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica meningitis criptocócica, se deberá iniciar el tratamiento apropiado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha notificado LMP durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización. 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

conocida. La LMP solo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con fingolimod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado una LMP

Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

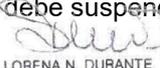
Se ha notificado infección por el VPH incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia pos comercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento 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

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3 - 4 meses de tratamiento, en el 0,5 % de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg. También se recomienda una evaluación oftalmológica 3 - 4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple 8 y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No se ha evaluado la continuación del tratamiento en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Daño hepático

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, se han reportado incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma glutamiltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas 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 ensayos clínicos, en el 8,0 % de los pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg la ALT se incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9 % de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8 % de los pacientes que recibían fingolimod y en el 0,9 % de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos, el tratamiento con fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la re exposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes. En pacientes con hepatitis viral activa, el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod. Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p. ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica se deben controlar 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 fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento se debe suspender en el caso de niveles de


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

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 fingolimod se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, se debe realizar lo antes posible un control de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina y si se confirma daño hepático significativo se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepático. A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de fingolimod, debe tenerse 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 (EM), fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mmHg de la presión diastólica manifestado 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. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

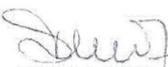
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

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

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej., citopenia). En general, se puede iniciar Fingolimod inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glatiramer. El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento. Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2 - 3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de teriflunomida o un periodo de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales 10 efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a fingolimod. Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con fingolimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente. La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

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 (*Hypericum perforatum*).

Procesos cancerígenos

Procesos cancerígenos cutáneos

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 para el 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 un método anticonceptivo efectivo. 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 un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

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 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. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para su aclaramiento de la circulación. En la mayoría de pacientes, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en aproximadamente 1 - 2 meses después de la interrupción del tratamiento, aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod puede llevar a un efecto añadido en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución. Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

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 Fingolimod 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes

Población pediátrica:

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

- En el ensayo pediátrico controlado D2311, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere.
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.
- Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las vacunaciones de conformidad con el programa de vacunación vigente.
- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner < 2. En estos 12 subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben co-administrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumad o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Fingolimod la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso.

Sustancias inductoras de bradicardia

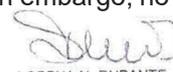
Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con Fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardiaco, un efecto no observado con el Diltiazem. Al inicio del tratamiento en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinérgicos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardiaco. En pacientes que ya están tomando una sustancia que disminuye el ritmo cardiaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con Fingolimod.

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. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces la Exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC). Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

Efecto de Fingolimod sobre otras sustancias

Es improbable que Fingolimod interaccione con sustancias que se metabolizan predominantemente 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. Es improbable que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

tenga un efecto sobre su exposición. Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de Fingolimod y Fingolimod P.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto, y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fingolimod. Como la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este periodo.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con Fingolimod, se recomienda la discontinuación de Fingolimod. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas. Debe evitarse el uso de Fingolimod en la mujer que está embarazada o que puede quedar embarazada, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

Lactancia

Durante la lactancia Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados, a una concentración 2-3 veces mayor que el observado en el plasma materno. Debido a la posibilidad de que Fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

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

Parto:

No se dispone de datos sobre los efectos de Fingolimod en el parto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y procedentes de la experiencia pos-comercialización 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Gripe
	Sinusitis
Frecuentes	Infecciones por virus herpes
	Bronquitis
	Tiña versicolor
Poco frecuentes	Neumonía
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**
	Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Frecuentes	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes	Melanoma maligno****
Raras	Linfoma***
	Carcinoma de células escamosas****
Muy raras	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida	Carcinoma de células de Merkel***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Linfopenia
	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida	Anemia hemolítica autoinmune***
	Edema periférico***
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 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 alanina transaminasa, 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) (ver sección 4.4).
***	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.


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.291
 Directora Técnica


 Miriam Patricia Juárez
 Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS

Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1 %) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], VJC que causa LMP, virus herpes simple [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 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 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

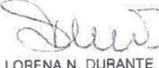
En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,5 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3 - 4 meses de tratamiento. A algunos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

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del 17 tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12 - 13 latidos por minuto en fingolimod 0,5 mg. En los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg raramente se observó una frecuencia cardiaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. De media, el ritmo cardiaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, esto ocurrió en el 4,7 % de los pacientes que recibían tratamiento con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8 % de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6 % de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2 % de los pacientes adultos con tratamiento con fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anormalidades en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático. Durante la experiencia poscomercialización, ha habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con fingolimod es incierta.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mmHg de la presión diastólica manifestado aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Apostrada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

continuación del tratamiento. En el 6,5 % de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3 % de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, 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 fingolimod.

Función hepática

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

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo 18 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. Trastornos 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).

Trastornos vasculares

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

Sistema respiratorio

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

Síndrome hemofagocítico (SHF)

Se han notificado casos muy raros de 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.

Población pediátrica

En el ensayo pediátrico controlado D2311, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico. En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6 % de los pacientes tratados con fingolimod y en un 0,9 % de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con fingolimod. Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.

SOBREDOSIFICACION

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, en voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aprobada



PROYECTO DE PROSPECTO

FLIMOR – FINGOLIMOD 0.5 MG – CÁPSULAS DURAS

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

Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

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

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su envase original.

PRESENTACIONES

En envases conteniendo 14, 28, 56 y 280 capsulas, este último para Uso Hospitalario Exclusivo.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Este Medicamento está incluido en el PGR controlado por la ANMAT

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:58.944

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1407AJC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante – Farmacéutica Elaborado en:


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica.


Miriam Patricia Juárez
Apodofada



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-2024-59647552 prospectos

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.02 07:11:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.02 07:11:53 -03:00