

FINGOLIMOD 0,5mg VARIFARMA

Fingolimod 0,5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta	Industria Argentina
-------------------	---------------------

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:
Fingolimod clorhidrato*0,56 mg
Manitol48,94 mg
Estearato de magnesio0,50 mg
*Equivale a 0,5 mg de Fingolimod

La cápsula está compuesta por dióxido de titanio 0,032 mg y gelatina 47,968 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) recurrente (o recidivante) para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo. Fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1p) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células del sistema nervioso central. Al actuar como un antagonista funcional del receptor de la S1P en los linfocitos, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no una depleción de los linfocitos. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas en el sistema nervioso central, donde causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que Fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmune

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

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

Frecuencia y ritmo cardíacos

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 4-5 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado alteraciones del ritmo como fibrilación, aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. El tratamiento con Fingolimod no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco, las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y las respuestas del ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolimod.

Función pulmonar

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción: La absorción de Fingolimod es lenta (T_{max} de 12-16) y considerable (≥ 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (Intervalo de Confianza: 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración

plasmática máxima (C_{max}) o la exposición (ABC) de Fingolimod, por consiguiente Fingolimod puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingolimod se distribuye de manera importante en los eritrocitos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. La absorción de Fingolimod fosfato en las células sanguíneas es menor al 17%. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (>99%). Fingolimod distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros.

Biotransformación: La biotransformación de Fingolimod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilización estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolimod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente medida por la isoenzima citocromo P450 4F2 y la posterior degradación tipo cetoácida A a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolimod se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 ó CYP 3A4. Después de la administración oral de [14C] Fingolimod, las sustancias relacionadas con Fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolimod (23%), Fingolimod fosfato (10%), metabolitos inactivos (el metabolito carboxílico carboxilado M3 (8%), metabolito cerámico M29 (9%) y el metabolito cerámico M30 (7%))

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingolimod es 6.3 ± 2.3 l/h. y el promedio de vida media terminal aparente (T_{1/2}) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal y las vidas medias de ambos son similares.

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

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

Poblaciones especiales

Género y raza: Las farmacocinética de Fingolimod y Fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa, C_{max} y ABC del Fingolimod se elevan un 32% y 43%, respectivamente, y los C_{min} y ABC del Fingolimod-fosfato se elevan un 25% y 14%, respectivamente, sin cambio en la vida media de eliminación aparente. No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia renal.

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

Ancianos: La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada, por lo que Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes añosos. El mecanismo de eliminación y los resultados de la farmacodinámica de la población sugieren que no sería necesario un ajuste de dosis para pacientes mayores.
Población pediátrica: No se conocen adecuadamente los datos farmacocinéticos de Fingolimod en la población pediátrica.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. Las dosis recomendadas de Fingolimod es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Las dosis de Fingolimod superiores a 0,5 mg se relacionan con una mayor incidencia de reacciones adversas sin beneficio terapéutico adicional. Fingolimod puede tomarse indistintamente con los alimentos o durante los intervalos entre las comidas.

Monitoreo de la primera dosis

El inicio del tratamiento con Fingolimod provoca una disminución de la frecuencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y efectos farmacodinámicos). Después de la primera dosis de Fingolimod, la disminución de la frecuencia cardíaca se inicia dentro de la primera hora posterior a la administración, y en el día 1 el nadir ocurre por lo general en un lapso aproximado de 6 horas, aunque la reducción máxima de la frecuencia cardíaca se puede observar hasta las 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes. La primera dosis de Fingolimod se debe administrar en un medio en el que los recursos para detectar y tratar adecuadamente la bradicardia sintomática se encuentre disponible. A fin de evaluar la respuesta del paciente a la primera dosis de Fingolimod, todos los pacientes deben ser observados durante 6 horas para detectar signos y síntomas de bradicardia, con control horario de la frecuencia de pulso y de presión arterial. Debe obtenerse en todos los pacientes un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) antes de la administración y al final del período de observación (6 hs.) Controles adicionales, con extensión del monitoreo (al menos monitoreo durante la noche con ECG continuo), deben ser instituidos en las siguientes situaciones hasta la resolución de los hallazgos:

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la administración de la dosis es <45 latidos por minuto (lpm).
- La frecuencia cardíaca registrada 6 horas después de la dosis está en el valor mínimo posterior a la administración de la dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico sobre el corazón podría no haber ocurrido aún).
- El ECG de 6 horas después de la dosis muestra la aparición de un nuevo bloqueo

auriculoventricular (AV) de segundo grado o el agravamiento de un bloqueo AV o un intervalo QTc ≥ 500 ms.

- La ocurrencia en cualquier momento de un bloqueo Auriculoventricular de segundo grado nuevo o cualquier bloqueo AV de tercer grado.

- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que reducen a la frecuencia cardíaca o conducción atrioventricular.

- Quienes estén recibiendo tratamiento con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y que pueden causar una frecuencia cardíaca anormal que pone la vida en peligro, llamada Torsades de Pointes.

Si después de la administración de la dosis de Fingolimod se produce una bradicardia sintomática, debe iniciarse el manejo adecuado, comenzar el monitoreo electrocardiográfico continuo durante la noche en un centro médico, y la misma estrategia de supervisión de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod.

Los pacientes con ciertas condiciones preexistentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congénita, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño severa no tratada) podrían no tolerar la bradicardia inducida de la primera dosis de Fingolimod. Antes del tratamiento con Fingolimod, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiológica por un médico debidamente capacitado, y en caso de tratarse con Fingolimod, estos especialistas deben determinar el monitoreo más apropiado con, al menos, control ECG continua durante la noche en un centro médico después de la primera dosis. Fingolimod está contraindicado en pacientes que en los 6 meses previos hubieran experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficien-cia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV (ver CONTRAINDICACIONES).

La experiencia de Fingolimod es limitada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (por ejemplo, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamil, o digoxina). Debido a que el inicio del tratamiento con Fingolimod también se asocia con disminución de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el comienzo de la administración de Fingolimod puede estar asociado con bradicardia severa o bloqueo cardíaco.

Si se considera en estos pacientes al inicio de la terapia con Fingolimod, la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debe ser evaluada por un médico cardiólogo. En pacientes que no pueden cambiar, el médico responsable de la evaluación cardiológica establecerá el monitoreo más apropiado que comprenderá, al menos, el control extensivo durante la noche, con ECG continuo en un centro médico al iniciar la terapia con Fingolimod (ver interacciones farmacológicas).

Los datos clínicos indican que los efectos de Fingolimod sobre la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque efectos más leves sobre frecuencia cardíaca pueden persistir durante un promedio de 2-4 semanas luego Reinicio de la terapia con del inicio de la Fingolimodterapia, al cabo de los luego de su discontinuacióncuales el ritmo cardíaco Si el generalmente tratamiento regresa con a Fingolimod los valores basales. se suspende por más de 14 días, después

del primer mes de terapia, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV puede ocurrir con la reintroducción del tratamiento con Fingolimod, y las mismas precauciones de monitoreo, en relación a la primera dosis, deben aplicarse. Dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con Fingolimod, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de la interrupción de un día o más, y durante la tercer y cuarta semana, los procedimientos de la primera dosis son recomendados después de una interrupción de la terapia mayor a 7 días.

Población de edad avanzada

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

Alteración de la función renal

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

Alteración de la función hepática

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

Pacientes diabéticos

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolimod en niños y adolescentes de hasta 18 años.Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización o insuficiencia cardíaca clase III/IV que haya requerido hospitalización.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado o enfermedad del nudo sinusal.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosu-presor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).
- Proceso cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.

- Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Prolongación del intervalo QT.
- Utilización concomitante de antiarrítmicos como quinidina, amiodarona, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio bradicardizantes y digoxina. En estos pacientes, el tratamiento con Fingolimod debe considerarse soiamente si los beneficios superan ampliamente los riesgos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiarritmia y alteraciones en la conducción cardíaca

En razón del riesgo de bradiarritmia y de bloqueos auriculoventriculares (AV), los pacientes deben ser monitoreados durante el inicio del tratamiento con Fingolimod (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACION).

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 6 horas el primer día (día 1) (ver POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En los pacientes que reciben 0,5 mg de Fingolimod, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes con bradicardias eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Fingolimod se ha asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,5% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de Fingolimod. Los trastornos de la conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Durante la post-comercialización de Fingolimod se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (ver REACCIONES ADVERSAS). Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda la observación de todos los pacientes, determinando el pulso y la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por si aparecen signos y síntomas de bradicardia, aunque el nadir puede observarse hasta 24 horas después de la primera dosis en algunos pacientes. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si sobreviven síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis, se debe emprender un tratamiento adecuado, según proceda, y se debe observar al paciente hasta que los síntomas hayan desapareci-do. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante un período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico y, después de administrar la segunda dosis de Fingolimod, y se debe repetir la estrategia de monitoreo que se aplicó tras la administración de la primera dosis.

- Si También la se frecuencia requiere cardíaca, 6 observaciones horas después adicionales de hasta administrar que la el dosis, hallazgo es <45 se haya latidos resuelto:por minuto o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón).
- Si el Ecg, 6 horas después de administrar la primera dosis, revela un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor. Si el ECG de las 6 horas indica un intervalo QTc ≥ 500 ms, habrá que monitorear al paciente durante la noche. El uso de Fingolimod en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en el análisis de riesgo-beneficio. Si

se considera el tratamiento con Fingolimod, debe consultarse a un cardiólogo con respecto a la posibilidad de instituir un monitoreo apropiado para la iniciación de tratamiento.

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Fingolimod no debe administrarse concomitantemente con dichos fármacos.

Si el tratamiento con Fingolimod se interrumpe más de dos semanas podrían repetirse los efectos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca al reanudoarlo, en cuyo caso valen las mismas precauciones que se aplican al instaurar la terapia. Si la terapia se ha interrumpido uno o más días en las dos primeras semanas de tratamiento o más de siete días en la tercera o la cuarta semana de tratamiento, se recomienda seguir los procedimientos que se aplican después de la primera dosis.

Intervalo QT

En un estudio publicado acerca del efecto de Fingolimod sobre el intervalo QT en dosis de 1,25 ó 2,5 mg de Fingolimod en estado estacionario, se observó una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observó una correlación entre la dosis o exposición y el efecto de Fingolimod sobre la prolongación del intervalo QTc. El tratamiento con Fingolimod no se asoció con un aumento persistente en la incidencia de valores atípicos del intervalo QTc, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos realizados en EM no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no fueron incluidos en los ensayos clínicos. Es aconsejable evitar el uso de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, como por ejemplo hipocalcemia, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarítmicos de clase Ia (quinidina, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalos).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico central de Fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo reciente (dentro de un período de 6 meses previo al inicio de la terapia). Durante el tratamiento se recomienda también realizar evaluaciones de forma periódica, en caso que existan signos de infección. En los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con Fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos <0,2 x 109/l.

El inicio del tratamiento con Fingolimod debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe hacerse una determinación de anticuerpos para el virus varicela zoster (VVZ) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VVZ. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, en quienes el inicio del tratamiento con Fingolimod debe ser aplazado 1 mes para permitir el efecto protector pleno de la vacunación. Dos pacientes murieron por infección hepática durante los estudios controlados con Fingolimod. En ambos casos los pacientes estaban recibiendo una dosis de Fingolimod (1,25 mg) superior a la recomendada para el tratamiento de la EM (0,5 mg) y recibieron altas dosis de terapia corticosteroide por supuesta recaída de EM. No ocurrieron muertes debidas a infecciones virales en pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg en base a datos precomercializados. En estudios controlados realizados en EM, la tasa general de infecciones (72%) y de infecciones graves (2%) con Fingolimod 0,5 mg fue similar al placebo. Sin embargo, bronquitis y en menor grado neumonía, fueron más comunes en pacientes tratados con Fingolimod.

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones. Los pacientes que presentan síntomas de infección durante el tratamiento deben ser sometidos a un diagnóstico certero y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod, evaluando la relación riesgo-beneficio antes de reiniciar el tratamiento. La eliminación de Fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este período. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección durante el tratamiento con fingolimod y hasta 2 meses después de la discontinuación del mismo.

Edema macular

Se ha notificado edema macular, con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento en el 0,4% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg. Algunos pacientes presentan visión borrosa o disminución en la agudeza visual, pero otros pueden no presentar síntomas y se les diagnostica edema macular en un examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejora o se resuelve después de la interrupción del fármaco, para algunos pacientes tuvieron una pérdida residual de agudeza visual después de la resolución del edema macular. Igualmente se recomienda una evaluación oftalmológica basal y a los 3-4 meses después de iniciado el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento se les debe realizar una evaluación del fondo del ojo incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. La incidencia de edema macular también se incrementa en pacientes con EM y con historial de uveítis. En la experiencia combinada con todas las dosis de fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente 20% en pacientes con historial de uveítis contra 0,6% en aquellos sin historial de uveítis. Se recomienda que los pacientes con EM que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, sean sometidos a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y también durante el tratamiento de manera regular. No se ha evaluado la continuación del tratamiento con fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda discontinuar el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema deben evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática

Durante los ensayos clínicos publicados, el 8% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de las transaminasas hepáticas con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían fingolimod y en el 1% de pacientes que recibían placebo. El tratamiento de fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reparación del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. La mayor parte de estos incrementos se produjo en un plazo de 3 a 4 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de fingolimod. Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod. Un hematograma con niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse más frecuente incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (FAL). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o lactancia y/o orina oscura, debe realizarse un control de enzimas hepáticas, y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de la exclusión de otra causa de daño hepático y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con fingolimod, debe tenerse precaución cuando fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con determinaciones serológicas

Dado que fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, dicho recuento de linfocitos

periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos en los pacientes que reciben fingolimod. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debe tenerse particular precaución en pacientes con hipertensión no controlada cuando son tratados con fingolimod. En ensayos clínicos en EM, el uso de fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica, lo cual se hizo evidente alrededor de 2 meses después del inicio del tratamiento, persistiendo dicho incremento con la continuación de la terapia. En un ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,1% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo. Por consiguiente, durante el tratamiento con fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regular.

Efectos respiratorios

Se han observado leves disminuciones dosis-dependientes en los valores del volumen respiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), de la espirometría y en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) que comenzaron en el primer mes de tratamiento con fingolimod y permanecieron estables luego en el mes 24 de tratamiento, la reducción desde el valor basal en el porcentaje de valores teóricos para VEF1 fue de 3,1% para fingolimod 0,5 mg y 2% para placebo. Para DLCO, las reducciones en porcentaje de los valores teóricos al 24 fueron de 3,8% para fingolimod 0,5 mg y 2,7 % para placebo. Los cambios en el VEF1 parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad del tratamiento. No existe información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la interrupción del fármaco. En estudios controlados efectuados en EM, se informó disnea en el 5% de los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg y en el 4% de los pacientes recibieron placebo. Varios pacientes interrumpieron fingolimod debido a disnea inexplicable durante los estudios de extensión no controlados. Fingolimod no ha sido evaluado en pacientes de EM y función respiratoria comprometida. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tratamiento previo con inmunosupresores

Cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento con interferón o acetato de glatiramer a fingolimod, no es necesario un periodo de lavado. Debido a la vida media prolongada de natalizumab, si el tratamiento con fingolimod comienza en los dos o tres meses siguientes al retiro de natalizumab, puede haber una exposición simultánea a ambos fármacos y, por consiguiente, efectos concomitantes sobre el sistema inmunitarios. Así pues, se recomienda evaluar cuidadosamente el momento adecuado para instaurar la terapia con fingolimod, estudiando cada caso por separado, cuando natalizumab se sustituya por fingolimod. Cuando se realiza el cambio de otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento en base a la vida media del aclaramiento de fingolimod. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con fingolimod. El uso de Inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con fingolimod podría generar un efecto adictivo sobre el sistema Inmune.

Interacciones Farmacológicas

Tratamientos Antineoplásicos, Inmunosupresores o Inmunomoduladores Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener cuidado cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos efectuados en EM, no se asoció el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo breve de corticosteroides con un incremento en las tasas de infecciones.

Vacunación

Durante el tratamiento con Fingolimod y hasta dos meses después de interrumpido el mismo, la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede con llevar riesgo de infecciones por lo que debe evitarse su uso.

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando fingolimod se utilizó con atenolol en un ensayo de Interacción de voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. Durante el inicio del tratamiento con fingolimod en pacientes que reciben beta-bloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásti-cos o pilocarpina), debe tenerse cautela debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. En pacientes que están tratados con fármacos que disminuyen el ritmo cardíaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con fingolimod.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con fingolimod Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras Isoenzimas, como la CYP3A4, también podrían contribuir a su metabolismo. La administración concomitante de fingolimod con Ketokonazol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición de fingolimod y fingolimod fosfato (ABC). Debe tenerse precaución con fármacos que pueden inhibir la isoenzima CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

Interacciones farmacocinéticas de fingolimod con otras sustancias

Es improbable que fingolimod interactúe con sustancias que predominantemente se metaboliza mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de

los principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a fingolimod. Por ello, no se espera que fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. No se espera 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 levonogestrel) no causó ningún cambio en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de Interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo no se espera que fingolimod tenga un efecto sobre su exposición. Se desconoce si la administración concomitan-te de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición al fingolimod y fingolimod fosfato.

Embarazo y lactancia. Fertilidad.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod debe advertirse a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial para el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con fingolimod. Como la eliminación de fingolimod del organismo se extiende aproximadamente por dos meses después de la interrupción del fármaco, el riesgo potencial sobre el feto puede persistir haciendo necesario continuar con la contracepción durante este período.

Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que podrían estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se recomienda la discontinuación de dicho fármaco. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defectos en los órganos. Además el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Se dispone de datos limitados relativos al uso de fingolimod en mujeres embarazadas. No se dispone de datos respecto de los efectos de fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo al iniciar el tratamiento con fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serías se describen en otras secciones del prospecto:

- Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Infecciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Edema macular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos respiratorios (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos hepáticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos en la Presión arterial (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos en la función hepática (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves con fingolimod 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥10%) con fingolimod 0,5 mg fueron: cefalea, gripe, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa notificada con fingolimod 0,5 mg que más frecuentemente llevó a la interrupción del tratamiento fue el aumento de transaminasas séricas (3,8%).

La frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos fase 3 publicados con fingolimod 0,5 mg se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e Infestaciones:

Muy frecuentes:	Infecciones por virus Influenza
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Sinusitis Gastroenteritis Tiñas
Poco frecuentes:	Neumonía

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
-------------	--------------------------

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Parestesia Migraña

Trastornos oculares:

Frecuentes:	Visión borrosa Dolor ocular
Poco Frecuentes:	Edema macular

Trastornos cardíacos:

Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
-------------	--

Trastornos vasculares:

Frecuentes:	Hipertensión
-------------	--------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy Frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes:	Diarrea
-----------------	---------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes:	Eczema Alopecia Prurito
-------------	-------------------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes:	Dolor de espalda
-----------------	------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes:	Astenia
-------------	---------

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes:	Incremento de alanina transaminasas (ALT) Incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT) Incremento de enzimas hepáticas
Frecuentes:	Resultados anormales en las pruebas de función hepática Incremento de triglicéridos sanguíneos Disminución de peso
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos

SOBREDOSIFICACIÓN

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 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con reactividad de la pequeña vía aérea. Fingolimod puede inducir bradicardia y puede enlentecer la conducción auriculoventricular. Fingolimod no puede eliminarse del organismo con hemodilísis ni con plasmaféresis. No existe tratamiento específico en caso de sobredosificación. Frente a una sobredosis se deberá instituir tratamiento sintomático y medidas de soporte cardiovascular y respiratorio cuando se las requiera.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666; Hospital Posadas (011) 4654-6648 En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F.R. Moreno. Tel.: 021 204 800.

PRESENTACIONES

Caja conteniendo 14, 28, 56 y 280 cápsulas duras en blíster, siendo la última para uso exclusivo de Hospitales. Cada blíster contiene 14 cápsulas duras.

MODO DE CONSERVACIÓN

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

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

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

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

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Importado y distribuido por: **BIOETHIC PHARMA S.A**

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel. 021 492 032/4

D.T.Q.F Andrea J. Paciello R. Reg. Prof. N°4637

Venta autorizada por DINAVISIA.

Certificado de Registro Sanitario N°:24765-01-EF



VARIFARMA