

Venta bajo receta
Industria Argentina

MOGIBE® FINGOLIMOD 0,5 mg Cápsulas duras Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **MOGIBE® 0,5 mg** contiene: Fingolimod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: Estearato de magnesio, Manitol, Croscarmellose Sódica, Dióxido de titanio, Azorubina laca aluminica, Azul brillante y Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo
Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

MOGIBE® está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolimod fosfato. A concentraciones nanomolares inhibe Fingolimod fosfato a su unión al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P₁) localizado en los linfocitos, y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P₁ sobre las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P₁ en los linfocitos, Fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando de este modo una redistribución de células dichas y no su depleción. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células proinflamatorias TH17 en el SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indicaron que Fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la Esclerosis Múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neuronales.

Efectos farmacodinámicos

Cuatro a seis horas después de la primera dosis de Fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye 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 alrededor de 500 células/µl (30% de los valores basales). El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo < 200 células/µl al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria de Fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos bajo. La mayoría de los linfocitos T y B circulan a través de los órganos linfoides y son células más afectadas por Fingolimod. 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 a los órganos linfoides no resulta afectada por Fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolimod y la cifra se normaliza en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos al 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolimod.

Al inicio del tratamiento Fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular (ver **ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS**). La disminución del ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolimod. El salmeterol inhalado también tuvo un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/taquicardia 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.

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

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por el volumen espiratorio forzado (VEF) y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75 % de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, dosis únicas de Fingolimod \geq 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 deterioro de la oxigenación, desaturación de oxígeno con el ejercicio ni incremento de la respuesta de la vía aérea a metacolina. Los pacientes que reciben tratamiento con Fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los betaagonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolimod ha sido demostrada en dos estudios (Estudios 1 y 2) donde se evaluaron dosis diarias de Fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado \geq 2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos \geq 1 recaída durante el año anterior, y que presentaban puntuación entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Después de la autorización de Fingolimod, se completó un tercer estudio con la misma población de pacientes. El Estudio 1 fue Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los valores medios (medianas) basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años y puntuación EDSS 2,0. Se aleatorizó a 1272 pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=425), Fingolimod 1,25 mg (n=429) o el placebo (n=418). La duración media del tratamiento fue de 717 días (Fingolimod 0,5mg), 715 días (Fingolimod 1,25mg) y 718,5 días (placebo). Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1**. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 1

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos	n=425	n=418
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,18 ($p<0,001$)	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70% ($p<0,001$)	46%
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses** Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	17% 0,70 (0,52 - 0,96) ($p<0,05$)	24%
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridas en 24 meses	0,0 (2,5) ($p<0,001$)	5,0 (8,8)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al Mes 24	0,0 (0,2) ($p<0,001$)	0,0 (1,1)
Cambio del volumen cerebral Mediana (media) del cambio porcentual en 24 meses	-0,7 (-0,8) ($p<0,001$)	-1,0 (-1,3)

Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios basados en la resonancia magnética (RM) se usó un archivo de datos evaluable.

*Indica significación estadística con respecto al placebo

**Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

Los pacientes que completaron el Estudio 1 principal de 24 meses de duración pudieron entrar a un estudio de extensión de dosis enmascarada (Estudio 1e) y recibir Fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n=331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93%) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el estudio principal y con Fingolimod 0,5 mg en el estudio de extensión fue 0,17 (0,21 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el estudio principal). El Estudio 2 tuvo un diseño similar al del Estudio 1: fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 1.083 pacientes con EMRR. Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,5. Se aleatorizó a los pacientes para que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (n=358), Fingolimod 1,25 mg (n=370) o el placebo (n=355) durante 24 meses. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 2

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterios clínicos		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,21 ($p<0,001$)	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	71,5 ($p<0,001$)	52,7
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses** Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	25% 0,83 (0,61 - 1,12)	29%
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridas en 24 meses	0,0 (2,3) ($p<0,001$)	4,0 (8,9)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al Mes 24	0,0 (0,4) ($p<0,001$)	0,0 (1,2)
Valor medio (mediana) del cambio porcentual en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86) ($p<0,001$)	-1,02 (-1,28)

Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios basados en la resonancia magnética (RM) se usó un archivo de datos evaluable. Gd: gadolinio.

*Indica significación estadística con respecto al placebo

**Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

El Estudio 3 fue Fase III comparativo con tratamiento activo (interferón β -1a, 30 µg intramuscular 1 vez por semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de 1 año de duración, efectuado en 1280 pacientes. La edad media fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Fingolimod 0,5 mg (N=429), Fingolimod 1,25 mg (N=420) o interferón β -1a a dosis de 30 µg por vía muscular una vez por semana (N=431). Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 3

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón β -1a 30 µg
Criterios clínicos		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,16 ($p<0,001$)	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83 ($p<0,001$)	71
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses** Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	6% 0,71 (0,42 - 1,21)	8%
Criterios basados en la RMI		
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño Mediana (media) en 12 meses	0,0 (1,7) ($p<0,001$)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd Mediana (media) al cabo de 12 meses	0,0 (0,2) ($p<0,001$)	0,0 (0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	-0,2 (-0,3) ($p<0,001$)	-0,4 (-0,5)

Todos los análisis de los criterios fueron análisis por Intención De Tratar (análisis ITT). En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable. Gd: gadolinio.

*Indica significación estadística con respecto al interferón β -1a IM

**Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

Los pacientes que completaron el Estudio 3 de 12 meses de duración pudieron participar en la ampliación de este (Estudio 3e) doble ciego. En total, 1030 pacientes del estudio ciego pasaron a la fase de ampliación y recibieron Fingolimod, sin embargo 3 de estos no recibieron tratamiento (n=356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón β -1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón β -1a a 1,25 mg de Fingolimod). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingolimod 0,5 mg en el estudio principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a Fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el estudio principal). Los resultados analizados de los Estudios 1 y 3 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recaídas con Fingolimod (en comparación con el tratamiento de referencia) en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la Esclerosis Múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Un análisis más completo de los datos de los estudios clínicos demuestra un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos más activos de pacientes con EMRR.

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

La absorción de Fingolimod es lenta (t_{max} : 12-16 horas) y considerable (\geq 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del (IC 95% 79 - 111%). 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 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas de $<$ 17%. Fingolimod y Fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas ($>$ 99%). Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de 1200 \pm 260 litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con Esclerosis Múltiple que recibieron Fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolimod (y Fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación

En humanos Fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación oxidativa catalizada por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas, y posterior degradación de tipo catabólica a metabolitos inactivos, y por formación de análogos ceramídicos de Fingolimod, no polares y farmacológicamente inactivos. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de CYP4F2 o CYP4F2B.

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

Eliminación

El clearance sanguíneo de Fingolimod es 6,3 \pm 2,3 l/h, y el promedio de la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolimod y Fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos. Después de la administración oral, alrededor del 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 se los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave incrementa la C_{max} y el AUC de Fingolimod en un 32% y un 43%, respectivamente, y la C_{min} y el AUC de Fingolimod fosfato en un 25% y un 14%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos análisis permanece inalterada. No es necesario ajustar la dosis de Fingolimod en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la C_{min} de Fingolimod, pero la AUC aumentó respectivamente en un 12%, 44% y 103%. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en la insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C), la C_{min} de Fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C; ver **CONTRAINDICACIONES**). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes \geq 65 años es limitada, por lo que Fingolimod debe utilizarse con precaución en este grupo (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en Esclerosis Múltiple. El ritmo recomendado de **MOGIBE®** es una cápsula de 0,5 mg una vez al día por vía oral, con o sin alimentos. Si se omite una dosis, se debe administrar la siguiente en el horario habitual.

Al inicio del tratamiento con **MOGIBE®** se deberá observar a todos los pacientes durante 6 horas después de la primera dosis, y controlar la frecuencia cardíaca y tensión arterial cada hora para detectar la aparición de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitoreo de 6 horas, se debe realizar un electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes (ver **ADVERTENCIAS**). Si aparecen síntomas relacionados con la bradiarritmia con posterioridad a la dosis se debe monitorear con un ECG continuo y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el periodo de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir un monitoreo nocturno en un centro médico, y repetir la misma estrategia de monitoreo de la primera dosis de **MOGIBE®** al administrar la segunda. Antes de iniciar el tratamiento con **MOGIBE®** se deberá disponer de un examen oftalmológico (ver **ADVERTENCIAS**).

Se recomienda el mismo monitoreo de la primera dosis al reiniciar el tratamiento cuando el mismo se interrumpe:

- 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 es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

MOGIBE® debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

MOGIBE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los estudios pivotales 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

MOGIBE® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver **CONTRAINDICACIONES**). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento (ver **PRECAUCIONES Y FARMACOCINÉTICA**).

Modo de administración

Debe administrarse vía oral. **MOGIBE®** puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrir.

CONTRAINDICACIONES

MOGIBE® está contraindicado en pacientes con:

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo inmunocomprometidos que reciben tratamiento inmunosupresor o que están inmunocomprometidos por tratamientos previos.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos oncológicos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los últimos seis meses presentaron infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca decompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV.
- Historia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o superior y/o enfermedad del nodo sinusal, salvo que el paciente utilice un marcapasos.
- Intervalo QTc \geq 500 ms al inicio del tratamiento.
- Tratamiento con antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a Fingolimod o algunos de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Intervalo QT

En un amplio estudio con dosis de 1,25 o 2,5 mg de Fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento con Fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% \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 éste absoluto o relativo con respecto al inicio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los estudios 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 estudios clínicos.

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, p. ej., hipocalcemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Efectos inmunosupresores

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales, y de desarrollar linomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes o factores de riesgo conocidos, como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, debe estar disponible un hemograma (p. ej., dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<$ 0,2x10⁹/l se debe interrumpir el tratamiento hasta su resolución, como procedió en los estudios clínicos.

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

Los efectos de Fingolimod sobre el sistema inmunitario (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**) pueden incrementar el riesgo de infecciones oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se deben estudiar a los pacientes que presenten síntomas de infección a fin de realizar un diagnóstico precoz e implementar el tratamiento correspondiente. Ante la sospecha que la infección puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico infectólogo. Se debe indicar a los pacientes que avisen al médico ante la presencia de síntomas sugestivos de infección. En el caso que el paciente presente una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolimod y realizar una evaluación beneficio-riesgo antes de reiniciar el tratamiento.

Se han reportado casos de meningitis criptocócica, a veces fatal, en la poscomercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**), después de iniciar el tratamiento con Fingolimod, de estar disponible un hemograma (p. ej., dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata en los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica (dolor de cabeza acompañado de confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad). Si se confirma el diagnóstico se deberá suspender el tratamiento con Fingolimod e iniciar la terapia apropiada. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolimod, se debe realizar una evaluación conjunta con un infectólogo.

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. Se recomienda realizar la serología del virus Varicela Zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod en los pacientes sin antecedentes de varicela o con un profesional sanitario o un especialista en vacunación, antes de la vacunación. En los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un esquema de vacunación completo antes de administrar Fingolimod (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El tratamiento con Fingolimod debe posponerse un mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (HPV) 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. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

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. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta dos meses después de la interrupción de Fingolimod.

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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo de ojo, incluyendo la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Fingolimod no se estudió en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda realizar una evaluación oftalmológica antes y durante el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus u antecedentes de uveítis.

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

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 puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. Las pruebas de laboratorio que utilizan células monocleulares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria de la frecuencia

trastornos visuales o convulsiones. Estos síntomas son generalmente reversibles, pero pueden derivar en 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.

Neoplasias cutáneas

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

Linfomas

En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización ocurrieron casos de linfoma (ver **REACCIONES ADVERSA**). Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento con Fingolimod.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen 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 utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES**) y la información incluida en el material informativo para el médico). Además, deben consultar con un ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumorales

En la experiencia poscomercialización se notificaron casos raros de lesiones tumorales asociadas a recaídas de Esclerosis Múltiple. En el caso de recaídas graves, se debe realizar una RM al fin de descartar lesiones tumorales. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Fingolimod caso a caso.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)

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 períodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con Fingolimod, pero también se ha notificado hasta 24 semanas tras la interrupción del mismo. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolimod y se recomienda interrumpir el tratamiento con Fingolimod si el paciente experimenta un empeoramiento de sus síntomas. 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 (ver **Interrupción del tratamiento**).

PRECAUCIONES

Función hepática

En pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod, se han descripto incrementos de las enzimas específicas de transaminasas hepáticas (ALT y AST), así como también la gamma-glutamilt transferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los estudios clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los del grupo placebo. Ocurrieron incrementos de 5 veces el LSN en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de los que recibían placebo. En los estudios clínicos el tratamiento con Fingolimod se interrumpió si el incremento era > 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. En los estudios clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento del 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 de Fingolimod.

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

Se debe realizar un hepatograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod (p. ej., de los últimos 6 meses). Los incrementos de transaminasas hepáticas deben detener el tratamiento con Fingolimod. Si se continúa con el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan > 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de bilirrubina sérica y de fosfatasa alcalina (FAL). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo reiniciarse una vez que los valores se hayan normalizado. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, u ictericia y/u orina oscura, debe realizarse un hepatograma y si se confirma daño hepático significativo (p. ej., nivel de transaminasas hepáticas > 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y tras una evaluación de los beneficios de con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores
Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune (ver **Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora**).

También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona por Fingolimod (ver **Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora**). En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta dos meses después del tratamiento con Fingolimod la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello deben evitarse (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSA**).

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod se utilizó con atenolol, en un estudio de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con Fingolimod hubo una reducción adicional del 5% del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, como antiarrítmicos de clase la y III, bloqueantes cálcicos (verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos aditivos a nivel cardíaco (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSA**). Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe realizar una interconsulta con un cardiólogo para evaluar el cambio a medicamentos que no disminuyen el ritmo cardíaco o el monitoreo adecuado para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar el monitoreo al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la enzima CYP4F2. Otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de Fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC) por inhibición de CYP4F2. Se debe tener precaución con sustancias que pueden inhibir CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos como claritromicina o telitromicina).

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de Fingolimod 2 mg redujo el AUC de Fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, p. ej., rifampicina, fenobarbital, efavirenz e hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar la eficacia, la administración concomitante con inductores potentes de CYP450 se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod sobre otras sustancias.
Fingolimod es improbable que interactúe con sustancias que predominantemente metabolizan mediante las enzimas CYP450 o sustratos de las principales proteínas transportadoras.

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

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

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia el tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Fingolimod. En estos casos se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un hemograma antes de iniciar Fingolimod y comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej., citopenia). En general se puede iniciar Fingolimod tras la interrupción de interferón o acetato de glitamer. El período de *clearance* de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del hemograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el *clearance* de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de lavado acelerado tal y como se define en el prospecto de teriflunomida o un período de *clearance* alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a Fingolimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

- Afección cardíaca congénita, como defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot

- Anomalías renales

- Anomalías musculoesqueléticas

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Además, se sabe que el receptor sobre el que actúa Fingolimod (S1P) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

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

Lactancia

Durante la lactancia Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Debido a la posibilidad de que pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de Fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron, en varias especies, el sistema linfático (linfopenia y atrofia linfático), los pulmones (aumento

de peso, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis $\geq 0,15$ mg/kg en un estudio de 2 años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de Fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada (2,5 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfoma maligno a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

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

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

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

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

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

Estudios en animales juveniles

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

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 pueden aparecer mareos o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un período de 6 horas (ver **ADVERTENCIAS**).

REACCIONES ADVERSA

Resumen del perfil de seguridad

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los Estudios 1 y 2 con Fingolimod 0,5 mg, y las procedentes de la experiencia poscomercialización mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente:	Gripe Sinusitis
Frecuente:	Bronquitis Infecciones por virus herpes zoster Tiña versicolor
Poco frecuente:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuente:	Carcinoma de células basales
Poco frecuente:	Melanoma maligno***
Rara:	Linfoma*** Carcinoma de células escamosas****
Muy rara:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel***
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy rara:	Inversión de la onda T**
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Dolor de cabeza
Frecuente:	Mareos Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea
Poco frecuente:	Náuseas***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Astenia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Dolor de espalda
Frecuente:	Mialgia Artralgia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Eczema Alopecia Prurito
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, GGT, AST)
Frecuente:	Incremento de triglicéridos sanguíneos Pérdida de peso**
Poco frecuente:	Disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente:	Tos
Frecuente:	Disnea
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Poco frecuente:	Edema macular
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipertensión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuente:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Edema periférico*** Anemia hemolítica autoinmune***
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento**
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión
Poco frecuente:	Animo depresivo

* No notificado en los Estudios 1, 2 ni 3. La frecuencia se basa en una exposición estimada a Fingolimod de 10.000 pacientes en el total de estudios.

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

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

**** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a Fingolimod 0,5 mg de más de 24000 pacientes en todos los estudios clínicos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios 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., VZV, JCV que causa LMP; virus herpes simplex [VHS]), hongos (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 HPV incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a HPV durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el HPV antes del inicio del tratamiento con Fingolimod. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

En estudios 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 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 mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no fue evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con Esclerosis Múltiple con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia 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 macular (ver **ADVERTENCIAS**). 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.

Bradíaritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y puede asociarse con retraso de la conducción auriculoventricular. En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las primeras 6 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 lpm con Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 lpm raramente se observó en los pacientes adultos que recibieron Fingolimod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue en general asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga y/o palpitaciones, que resolvió durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple en adultos, en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los del grupo placebo se detectó bloqueo AV de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes adultos con tratamiento con Fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo AV de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el período de monitoreo de 6 bloques dentro de la primera dosis con Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio, que resolvió espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los estudios clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y resolviéron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, a uno que recibía Fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo AV 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 asintomas 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 estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de 3 mmHg de presión sistólica y 1 mmHg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod (ver **ADVERTENCIAS**).

Función hepática

En pacientes adultos con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolimod, se han descripto incrementos de las enzimas hepáticas. En estudios 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 ≥ 3 el LSN y de ≥ 5 el 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 estudios clínicos las elevaciones de las transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de ≥ 5 el LNS y que continuaron el tratamiento con Fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver **PRECAUCIONES**).

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis-dependiente leves en los valores del VEF₁ y la DLCO, que después permanecieron estables. En el mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de VEF₁ 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.