	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

<b>PRODUCTO</b>	<b>FECHA DE ACTUALIZACIÓN</b>
<b>FINCLER®</b> FINGOLIMOD CLORHIDRATO equivalente a FINGOLIMOD 500 mcg.	30-JUN-2021

<b>INFORMACIÓN GENERAL</b>			
----------------------------	--	--	--

<b>NOMBRE</b>	FINCLER®		
---------------	----------	--	--

<b>REGISTRO SANITARIO</b>	INVIMA 2020M 19779	<b>VIGENCIA</b>	12/08/2020
---------------------------	--------------------	-----------------	------------

<b>TITULAR</b>	BIOSPIFAR S.A	<b>PAÍS DE ORIGEN</b>	Chile
----------------	---------------	-----------------------	-------

<b>FABRICANTE</b>	SYNTHON CHILE LTDA.		
-------------------	---------------------	--	--

<b>CÓDIGO CUM</b>	20158862-01	<b>CÓDIGO ATC</b>	L04AA27
-------------------	-------------	-------------------	---------


<b>COMPOSICIÓN</b>	Cada cápsula dura contiene FINGOLIMOD CLORHIDRATO equivalente a FINGOLIMOD 500 mcg.		
--------------------	---	--	--

<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	Cápsula dura		
---------------------------	--------------	--	--

<b>PRESENTACIÓN</b>	Caja plegadiza por 28 capsulas duras en blíster		
---------------------	---	--	--

<b>CÓDIGO DE BARRAS/EAN 13</b>	7709051669763	<b>VIDA ÚTIL</b>	24 Meses
--------------------------------	---------------	------------------	----------

<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN</b>	Conservar en temperatura no mayor a 30°C		
---	--	--	--

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

## INFORMACIÓN CLÍNICA Y FARMACOLÓGICA

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**


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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, Accidente Cerebro Vascular, Falla Cardíaca Descompensada (clase III / IV), Bloqueo Aurículo - Ventricular, Prolongación del intervalo QT, uso concomitante con antiarrítmicos clases IA y III. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.

#### **Infecciones**

Un efecto farmacodinámico básico de fingolimod es la reducción dosis-dependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20–30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Los efectos de fingolimod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con fingolimod deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período. Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con fingolimod debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con fingolimod. Hay que pedir a los pacientes que reciben fingolimod que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con fingolimod y, antes de reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios del mismo. Desde la comercialización de fingolimod se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP. La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar la muerte o una extrema invalidez. Los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o los signos indicativos de LMP en la resonancia magnética. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado que el paciente padece esta enfermedad. Desde la comercialización de fingolimod se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento. Es necesario evaluar si el paciente presenta anticuerpos contra la varicela antes del tratamiento con fingolimod.

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

Así pues, antes de iniciar la terapia con fingolimod, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. El inicio del tratamiento con fingolimod debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.


#### Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con fingolimod y hasta dos meses después de su retirada. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos.

#### Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, en el 0,5% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg, principalmente en los primeros 3- 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento de la terapia con fingolimod los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. fingolimod no ha sido estudiado en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con fingolimod, así como de exploraciones regulares durante ella. No se ha evaluado la continuación de fingolimod en pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con fingolimod, hay que considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

**Bradiarritmia** El inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6 horas el primer día de administración. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico. En los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg, 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. Los pacientes que tuvieron bradicardias solían ser asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento. El inicio del tratamiento con fingolimod se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en 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 0,2% de los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con fingolimod. Durante el uso comercial de fingolimod se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea. Por consiguiente, al inicio del tratamiento con fingolimod, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas,


	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia posteriores a una dosis, se debe instaurar un tratamiento adecuado, si procede, y someter al paciente a observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna en un centro médico, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de fingolimod. Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es 470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]). Conviene evitar la administración de fingolimod en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT, por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Ante la posibilidad de tratamiento, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada, la cual debe durar toda la noche. El uso de fingolimod en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Ante la posibilidad de tratamiento, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada, la cual debe durar toda la noche. fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases 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 usarse simultáneamente con dichos fármacos. Se tiene escasa experiencia de uso de fingolimod en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo, el diltiazem o la ivabradina) u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: digoxina). Como el inicio del tratamiento con fingolimod también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con fingolimod puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con fingolimod no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Cuando se considere la posibilidad de tratamiento con fingolimod, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche). Si la terapia con fingolimod se interrumpe más de dos semanas después del primer mes de tratamiento, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden repetirse al reinstaurarla y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Después de una interrupción de un día o más durante las primeras dos semanas de tratamiento, o de más de 7 días durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento, se recomiendan los procedimientos que se aplicaron cuando se administró la primera dosis

#### Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes del grupo de

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

fingolimod 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando la elevación era mayor que el quintuplo del valor de referencia. Las elevaciones de ALT volvían a manifestarse tras una nueva exposición en algunos pacientes, por lo que pueden guardar relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). En los pacientes que, durante el tratamiento, manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura de naturaleza idiopática, hay que controlar las enzimas hepáticas, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con fingolimod. Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir fingolimod, se debe tener cautela a la hora de utilizar fingolimod pacientes con antecedentes de hepatopatías graves.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En los ensayos clínicos y desde la comercialización de fingolimod, se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con la dosis de 0,5 mg. Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas intensas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a ictus isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SEPR, se debe retirar el tratamiento con fingolimod.

#### Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por fingolimod, deberán tenerse en consideración la vida media y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto. Interferón  $\beta$ , acetato de glatirámico o dimetilfumarato Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con fingolimod inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón  $\beta$ , el acetato de glatirámico o el dimetilfumarato.


#### Natalizumab o teriflunomida

Debido a la larga vida media del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por fingolimod debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento deberá iniciarse el tratamiento con fingolimod. Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la respectiva información sobre el producto se describe un procedimiento acelerado de eliminación de la teriflunomida.

#### Alemtuzumab

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la respectiva información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con fingolimod tras la suspensión definitiva del alemtuzumab, a menos que el beneficio

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

de la terapia con fingolimod para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr

**Carcinoma basocelular** Se han descrito casos de carcinoma basocelular en los pacientes tratados con fingolimod. Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares.

**Retirada del tratamiento**

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse 1-2 meses después de retirar el tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución

**Resumen del perfil toxicológico**


La población para el análisis de la seguridad de fingolimod proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante. Incluye un total de 2431 pacientes que recibieron fingolimod (en dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia  $\geq 10\%$ ) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. Los acontecimientos adversos registrados con una incidencia superior al 1% (con fingolimod 0,5 mg) que llevaron a interrumpir el tratamiento eran elevaciones de la ALT (2,2%). En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón  $\beta$ -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al fingolimod fueron generalmente similares a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

Resumen tabulado de reacciones adversas.

**Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas**

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Placebo N=773 %	Fingolimod 0,5 mg N=783 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
<b>Infecciones</b>			
Gripe	65 (8,4)	89 (11,4)	Muy frecuente
Sinusitis	64 (8,3)	85 (10,9)	Muy frecuente
Bronquitis	35 (4,5)	64 (8,2)	Frecuente
Herpes zóster	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
Pitiriasis versicolor	3 (0,4)	14 (1,8)	Frecuente
Neumonía	1 (0,1)	7 (0,9)	Infrecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma basocelular	5 (0,6)	14 (1,8)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	175 (22,6)	192 (24,5)	Muy frecuente
Mareos	65 (8,4)	69 (8,8)	Frecuente
Migraña (jaqueca)	28 (3,6)	45 (5,7)	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)	0 (0,0)	0 (0,0)	Raro*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	74 (9,6)	99 (12,6)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	Frecuente
<b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b>			
Dorsalgia	69 (8,9)	78 (10,0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Eccema	15 (1,9)	21 (2,7)	Frecuente
Prurito	17 (2,2)	21 (2,7)	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Aumento de enzimas hepáticas (elevaciones de ALT, $\gamma$ -GT, AST)	32 (4,1)	119 (15,2)	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	7 (0,9)	16 (2,0)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Tos	87 (11,3)	96 (12,3)	Muy frecuente
Disnea	54 (7,0)	71(9,1)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	19 (2,5)	33 (4,2)	Frecuente
Edema macular	3 (0,4)	4 (0,5)	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	28 (3,6)	63 (8,0)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Linfocitopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	Frecuente
Leucocitopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	Frecuente

\*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada en alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10\ 000$ ). Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida) Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han comunicado después de la autorización de comercialización de fingolimod a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema.

### **Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (frecuencia desconocida)**


#### **Infecciones**

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con fingolimod. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo. Se han descrito muy ocasionalmente casos mortales de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo. Ha habido casos muy esporádicos de otras infecciones herpéticas con desenlaces mortales. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con fingolimod. Desde la comercialización del producto se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., VZV, VJC causante de la LMP, VHS), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica).

#### **Edema macular**

En los ensayos clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg de fingolimod y en el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1,25 mg. En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición. La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente,



	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes mellitus sean más propensos a padecer edema macular.

#### Bradiarritmia


El inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular. En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca se observó 4-5 horas después de la ingestión de la primera dosis, y con fingolimod 0,5 mg se registraron disminuciones de la frecuencia cardíaca media, a juzgar por el pulso, de 8 latidos por minuto. La segunda dosis puede provocar una pequeña disminución adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica. En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes del grupo de fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes del grupo de interferón  $\beta$ -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo auriculoventricular de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de fingolimod 0,5 mg. Desde la comercialización de fingolimod se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de fingolimod. Los pacientes se recuperaban espontáneamente. Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como después de la comercialización de fingolimod eran en general transitorios, asintomáticos y se resolvían en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, en los ensayos clínicos, uno de los pacientes del grupo de 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I). Durante la comercialización de fingolimod, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito sucesos aislados de inicio tardío tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. La comedicación o las enfermedades preexistentes funcionaban como factores de confusión en tales casos. La relación de tales acontecimientos con fingolimod es dudosa

#### Presión sanguínea

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo

#### Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ( $\geq 3 \times$  LSN) e igual o superior al quintuple de dicho límite ( $\geq 5 \times$  LSN), respectivamente, en comparación con las cifras de 1,9% y 0,9% obtenidas en el grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en el curso de 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de fingolimod aproximadamente.

	<b>FICHA TÉCNICA PRODUCTO</b>	<b>CÓDIGO:</b> GT-FO-11	<b>Versión: 00</b>
	<b>PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA</b>		30-JUN-2021

En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de ALT  $\geq 5 \times$  LSN y continuaron recibiendo fingolimod, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses.

#### Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosidependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron el primer mes y después permanecieron estables. Al mes 24, la reducción con respecto a los valores iniciales, expresada en porcentaje del FEV1 teórico, fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron del 3,3% con 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% con el placebo

#### Episodios vasculares

En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de fingolimod (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos esporádicos de ictus hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y tras la autorización de comercialización de fingolimod, pero aún no se ha confirmado la relación de causalidad.

#### Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante la comercialización de fingolimod. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, pudiendo ser linfomas linfocíticos B o T. Su relación con fingolimod sigue siendo dudosa.