



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FINGOLIMOD

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inmunosupresores selectivos.

**Código ATC:** L04AA27.

### 3.1. Farmacodinamia

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 ínfimas fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

### 3.2. Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es fingolimod fosfato.

#### Absorción

La absorción de fingolimod es lenta ( $T_{max}$  de 12 - 16 horas) y considerable ( $\geq 85\%$ ). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (intervalo de confianza 95%: 79 - 111%).

Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La ingesta de alimentos no altera la  $C_{max}$  o la exposición (AUC) de fingolimod. La  $C_{max}$  de fingolimod fosfato incrementó ligeramente en un 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, fingolimod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

### **Distribución**

Fingolimod se distribuye altamente 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 aproximadamente  $1.200 \pm 260$  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. Trece hombres con esclerosis múltiple que recibieron 0,5 mg/día, la cantidad media de fingolimod (y fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10.000 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 por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. También se observó la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

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

### **Eliminación**

El aclaramiento sanguíneo de fingolimod es  $6,3 \pm 2,3$  l/h, y el promedio de la vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) es de 6 - 9 días. Los niveles sanguíneos de fingolimod y fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una vida media similar en ambos.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **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.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la  $C_{max}$  de fingolimod, pero la AUC de fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la  $C_{max}$  de fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media eliminación aparente de fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

Se dispone de datos limitados de un ensayo de trasplante renal que incluyó 7 niños mayores de 11 años (ensayo FTY720A0115). La comparativa de estos datos con los obtenidos en voluntarios sanos es de relevancia limitada y no se pueden extraer conclusiones válidas en referencia a las propiedades farmacocinéticas de fingolimod en niños.

### **3.3. Información preclínica 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 linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (peso incrementado, 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 de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos 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 de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 espermatozoides/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

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

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

Fingolimod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No se prevé que el uso de fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple recurrente comporte un riesgo medioambiental.

#### 4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

#### 5. POSOLOGIA

##### 5.1. Dosis

###### Adultos

Una capsula de 0,5 mg una vez al día.

##### 5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con alteración renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

#### **Insuficiencia hepática**

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

#### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

#### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fingolimod en niños de 0 a 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis recomendada de fingolimod es una cápsula de 0,5 mg una vez al día, puede tomarse con o sin alimentos.

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

- 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- Más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

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

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Gripe, sinusitis.

Frecuentes: Infecciones por virus herpes, bronquitis, tiña versicolor.

Poco frecuentes: Neumonía.

Frecuencia no conocida: Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infecciones criptocócicas.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

Frecuentes: Carcinoma de células basales.

Poco frecuente: Melanoma

Raras: Linfoma.

Muy rara: Sarcoma de Kaposi.

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

Frecuentes: Linfopenia, leucopenia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, disminución del recuento de neutrófilos.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento, anemia hemolítica autoinmune.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Depresión.

Poco frecuentes: Ánimo depresivo.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo, migraña.

Raras: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Frecuencia no conocida: Agudización severa de la enfermedad después de la retirada de fingolimod.

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa.

Poco frecuentes: Edema macular.

### **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de Mobitz de tipo I (Wenckebach).

Muy raras: Inversión de la onda T.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión arterial.

Frecuencia no conocida: Edema periférico.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Tos.

Frecuentes: Disnea, reducciones dosis dependientes del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1).

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea.

Poco frecuentes: Náuseas, epigastralgia, boca seca.

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

Frecuentes: Eczema, alopecia, prurito, pitiriasis.

Desconocida: Erupción eritematosa, urticaria y angioedema.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Dolor de espalda.

Frecuencia no conocida: Mialgia, artralgia.

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

Frecuentes: Astenia.

### **Exploraciones complementarias**

Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (incremento de alanina transaminasa, gamma glutamil transferasa, aspartato transaminasa).

Frecuentes: Incremento de triglicéridos sanguíneos.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No deben co-administrarse tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores con fingolimod, debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmunitario.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Precaución al cambiar a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunológicos, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona.

Durante y hasta los 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 debe evitarse su uso.

Fingolimod utilizado con atenolol, puede producir una reducción adicional del 15% del ritmo cardiaco.

El tratamiento con fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben betabloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como ivabradina, verapamilo o diltiazem), digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardiaco. Si se considera el tratamiento con fingolimod en estos pacientes, se debe realizar interconsulta a un cardiólogo con relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante 24 horas, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco.

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la 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. Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales 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, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, efavirenz y 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 a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan. La administración concomitante de fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de fingolimod. Por ello, no se espera que fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Este producto puede causar efectos adversos serios como bradicardia. El descenso de la frecuencia cardíaca ocurre mayormente después de la primera dosis, y retorna a valores normales al mes de comenzar el tratamiento.

Se debe realizar evaluaciones periódicas del área cardiovascular (ritmo cardíaco) y respiratoria. Se debe realizar electrocardiograma de referencia antes y después de la primera dosis.

Los pacientes cuya frecuencia cardíaca en reposo es reducida, los pacientes que reciben betabloqueantes y/o con bloqueo aurículo-ventriculares de grado elevado o con síndrome de disfunción sinusal deben permanecer en observación durante un periodo de 6 horas tras la instauración del tratamiento.

Si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es  $< 45$  lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc  $\geq 500$  msec, la monitorización se debe prolongar (al menos hasta el día siguiente), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos hasta el día siguiente).

Si se discontinúa la terapia con el producto durante más de dos semanas, los efectos en la frecuencia cardíaca y conducción atrio ventricular (AV) pueden recurrir al reiniciar el tratamiento y, se deben seguir las mismas precauciones y vigilancia que en la dosis inicial

Los efectos de fingolimod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista.

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 debe emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Como el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión del tratamiento, también es necesario vigilar los signos de infección durante dicho periodo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Desde la comercialización de fingolimod se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento.

Debe utilizarse con cautela en pacientes mayores de 65 años.

En los pacientes con diabetes mellitus (DM), cabe la posibilidad de que exista un mayor riesgo de edema macular.

Se aconseja una exploración oftalmológica al cabo de 3 - 4 meses de tratamiento. Si en algún momento los pacientes refieren trastornos visuales, se debe realizar un examen de fondo de ojo, incluida la macula.

Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia.

Antes de comenzar el tratamiento es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zoster (VVZ) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Antes de comenzar el tratamiento se debe considerar la vacunación contra el VVZ de los pacientes que carezcan de los anticuerpos respectivos, tras lo cual será necesario aplazar un mes el inicio del tratamiento para que la vacuna surta efecto.

Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos.

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 fingolimod 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando las cifras de ALT fueron más de cinco veces mayores. En algunos pacientes, las elevaciones de ALT reaparecieron al reanudarse la exposición, lo que apunta a que guardan relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina.

En los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura sin causa aparente, hay que controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina y, si se confirma la existencia de daño hepático significativo, se debe suspender definitivamente el tratamiento con fingolimod.

Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes 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 en pacientes con antecedentes de hepatopatías importantes





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Durante la administración de este producto deben realizarse pruebas de funcionalismo hepático y renal.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible: En los ensayos clínicos y durante el uso comercial 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 severas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y crisis epilépticas. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a accidente cerebrovascular 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.

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.

Precaución al sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como el natalizumab, la teriflunomida o la mitoxantrona, por fingolimod.

Neoplasias malignas. Neoplasias cutáneas malignas: Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas (como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel) en los pacientes tratados con fingolimod.

En los pacientes con factores de riesgo de padecer cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel. Puesto que existe un riesgo de neoplasias cutáneas malignas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección.

Linfomas: Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de fingolimod. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no hodgkiniano, pudiendo ser linfomas de linfocitos B o T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Durante el uso comercial de fingolimod se han notificado casos de agudización severa de la enfermedad tras retirar el tratamiento con fingolimod. En general, dichos casos aparecieron en las 12 semanas posteriores a la retirada del tratamiento, pero también se produjeron hasta 24 semanas después de retirarlo e incluso más tarde. En consecuencia, debe tenerse cautela al retirar fingolimod. Si se considera necesario suspender la administración de fingolimod, debe vigilarse a los pacientes por si aparecieran signos o síntomas pertinentes, y debe instaurarse el tratamiento que corresponda.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Lesiones tumefactas: Durante el uso comercial del producto se han descrito casos raros de lesiones tumefactas asociadas a la recaída en la esclerosis múltiple. En caso de recaídas severas, se debe realizar una RM para descartar la presencia de lesiones tumefactas. El médico debe considerar caso por caso la suspensión definitiva del tratamiento con fingolimod teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Retirada del tratamiento: Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con fingolimod, 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 poco después de suspender el tratamiento con fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

Fingolimod debe utilizarse con precaución en estos pacientes diabéticos debido a un posible incremento del riesgo de edema macular. Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

### 8.2. Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, es necesario disponer del resultado negativo de la prueba de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se recomienda la interrupción del tratamiento.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Hay datos limitados relativos al uso de fingolimod en mujeres embarazadas.

No hay datos de los efectos de fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento y durante los 2 siguientes meses después de terminado.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.4. Fertilidad

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

### 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Este producto puede causar visión borrosa, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).

Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).

Procesos cancerígenos activos conocidos.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Cardiopatía isquémica conocida (incluyendo angina de pecho), enfermedad cerebrovascular, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave.

Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III.

Pacientes con un bloqueo atrio-ventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.

Pacientes con un intervalo QTc basal  $\geq 500$  msec.

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

En voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardíaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras de 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento. Ha habido notificaciones de conducción aurículo-ventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente.

### 10.2. Tratamiento

Si la sobredosis constituye la primera exposición a fingolimod, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas.

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es  $<45$  lpm o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc  $\geq 500$  msec, la monitorización se debe prolongar al menos durante 12 horas o hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante las 24 horas.

Fingolimod no puede eliminarse del organismo con diálisis ni con intercambio de plasma.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2021



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

