



# Fingolimod

## Lista de comprobación del médico:

### Resumen de las recomendaciones para el manejo del paciente

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Noviembre 2021.

Disponible en la página web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

# Consideraciones en relación con la selección de pacientes

## Contraindicaciones de uso

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- 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.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/ accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA).
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III.
- Pacientes con un bloqueo atrioventricular (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  $\geq 500$  mseg.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## No deben recibir tratamiento con fingolimod:

- Pacientes en periodo de lactancia.

---

## Puede solicitar más información en:

### Servicios de Información sobre Teratógenos (SIT)

SITTE Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español – Teléfono 91 822 24 35

# Lista de comprobación del médico

Se proporcionan los pasos y las recomendaciones claves a tener en cuenta antes del inicio, durante y tras la interrupción del tratamiento.

## Antes de iniciar el tratamiento

- Realizar un ECG basal.
- Realizar la medición de la presión arterial.
- Obtener una determinación reciente (dentro de los últimos 6 meses previos al inicio del tratamiento) de los niveles de transaminasas y bilirrubina.
- Concertar una evaluación oftalmológica en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- Se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- El tratamiento con fingolimod no está recomendado en los siguientes pacientes, a menos que los beneficios previstos superen los posibles riesgos:
  - Pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente, prolongación significativa del intervalo QT (QTc >470 mseg mujeres adultas, >460 mseg niñas o >450 mseg hombres adultos y niños), antecedentes de paro cardíaco, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño grave.
    - Consultar al cardiólogo sobre la monitorización más apropiada al inicio del tratamiento; se recomienda prolongar la monitorización como mínimo durante toda la noche.
  - Pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) u otros medicamentos que puedan ralentizar la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina, digoxina, anticolinesterásicos o pilocarpina).
    - Consultar al cardiólogo la posibilidad de cambiar el tratamiento a fármacos que no disminuyan la frecuencia cardíaca antes de iniciar fingolimod.
    - Si esta medicación no puede interrumpirse, consultar al cardiólogo la monitorización más apropiada al inicio del tratamiento; se recomienda prolongar la monitorización como mínimo durante toda la noche.
- El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos. Cuando se prescriba fingolimod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:
  - En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones. Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.
  - Realizar monitorización cardiovascular.
  - Se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere precaución. Proporcionar guías sobre monitorización de crisis epilépticas.
  - Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes.
  - En los pacientes pediátricos evaluar el estadio de Tanner y medir la altura y el peso según la práctica clínica habitual.
  - Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.

- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner <2. En estos subgrupos se requiere precaución.
  - Enfatizar a los pacientes el cumplimiento del tratamiento y el uso indebido, especialmente en relación a la interrupción del tratamiento y la importancia de repetir la monitorización cardíaca.
  - Enfatizar los efectos inmunosupresores de fingolimod.
  - No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.
- Verificar que los pacientes no tomen medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol) de forma concomitante.
  - Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumento del riesgo de desarrollar linfomas (incluyendo micosis fungoide) y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. El seguimiento debe incluir la vigilancia de procesos cancerígenos cutáneos y de micosis fungoide. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.
  - Se debe instruir a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con fingolimod y hasta los dos meses después de su interrupción.
  - Evitar el uso concomitante de tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores debido al riesgo de provocar efectos aditivos sobre el sistema inmunitario. Por el mismo motivo, la decisión de utilizar un tratamiento concomitante con corticoesteroides de manera prolongada debe tomarse tras una minuciosa valoración.
  - Fingolimod disminuye el recuento de linfocitos en la sangre periférica. Se debe controlar el recuento de linfocitos periféricos (CBC, de sus siglas en inglés) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento (en un plazo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior) y monitorizarlo durante el tratamiento. En el caso de confirmarse un recuento de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$  se debe interrumpir el tratamiento. Cuando se reanude el tratamiento, se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día (o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos de 10 años de edad y en adelante con un peso corporal  $\leq 40$  kg). No se han autorizado otras dosis de tratamiento.
  - El inicio del tratamiento se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento.
  - En pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica se debe realizar una evaluación diagnóstica rápidamente; si se diagnostica, se debe iniciar un tratamiento adecuado. Se han recibido notificaciones de meningitis criptocócica (a veces mortal) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
  - Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.
  - Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con fingolimod. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariola se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VVZ) antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con fingolimod. El tratamiento con fingolimod debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.
  - Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo fingolimod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

- Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una resonancia magnética (RM) basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada.
- Fingolimod es teratogénico. Se debe advertir a las pacientes en edad fértil (incluidas adolescentes y sus padres/cuidadores/representantes legales) del riesgo grave potencial para el feto. Confirmar el resultado negativo de la prueba de embarazo en mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes) antes de iniciar el tratamiento y repetir en intervalos adecuados durante el tratamiento.
- Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, incluyendo adolescentes y sus padres/cuidadores/representantes legales, de los riesgos graves de fingolimod para el feto, con ayuda de la Tarjeta de Información para la Paciente (TIP) específica del embarazo.
- Advertir a las mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes y sus padres/cuidadores/representantes legales) que deben evitar el embarazo y utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del mismo, ya que fingolimod está contraindicado en este grupo de pacientes.
- Proporcionar a todas las pacientes, padres/cuidadores/representantes legales la TIP específica del embarazo.
- Proporcionar a los pacientes, padres/cuidadores/representantes legales la Guía para los pacientes/padres/cuidadores.

## Algoritmo de inicio del tratamiento

Todos los pacientes, incluidos los pediátricos, serán monitorizados durante al menos 6 horas al inicio del tratamiento, tal como se describe en el algoritmo que figura a continuación. Este procedimiento también se debe seguir en los siguientes casos:

- cuando se cambia la dosis de fingolimod de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día en los pacientes pediátricos\*.
- al reiniciar el tratamiento con fingolimod después de haberlo interrumpido durante:
  - 1 o más días en las primeras 2 semanas de tratamiento.
  - más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
  - más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento.

Además, para los pacientes en los que fingolimod no está recomendado (ver arriba), es necesario consultar al cardiólogo la monitorización más apropiada; para este grupo de pacientes se recomienda la monitorización como mínimo durante toda la noche.

### Monitorización durante al menos 6 horas a todos los pacientes

- Realizar un ECG y medida de presión arterial basal antes de administrar la primera dosis.
- Monitorizar al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos/síntomas de **bradicardia**. Control del pulso y de la presión arterial cada hora. En el caso de que aparezca sintomatología, continuar con la monitorización hasta resolución.
  - Se recomienda realizar un ECG continuo (a tiempo real) a lo largo del periodo de 6 horas.
- ECG a las 6 horas.

<input type="checkbox"/> ¿Se ha requerido intervención farmacológica en algún momento durante el periodo de monitorización?  NO	 Sí Prolongue la monitorización durante toda la noche. La monitorización durante 6 horas debe ser repetida tras la segunda dosis de fingolimod.
<input type="checkbox"/> ¿Ha aparecido algún bloqueo AV de tercer grado durante la monitorización?  NO	 Sí Prolongue la monitorización durante al menos toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas.
<input type="checkbox"/> ¿Se cumple alguno de estos criterios al final de la monitorización? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia cardiaca &lt;45 lpm, &lt;55 lpm en pacientes pediátricos ≥12 años, o &lt;60 lpm en pacientes pediátricos entre 10 y &lt;12 años</li> <li>• Bloqueo AV de segundo grado o superior de nueva aparición.</li> <li>• Intervalo QTc ≥ 500 mseg.</li> </ul>  NO	 Sí Prolongue la monitorización durante al menos toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas.
<input type="checkbox"/> ¿Al final de la monitorización la frecuencia cardiaca es la menor de las registradas en todo el periodo de monitorización?  NO	 Sí Prolongue la monitorización al menos 2 horas más y hasta que la frecuencia cardiaca se normalice.

Ha terminado la monitorización de la primera dosis.

\* En los pacientes pediátricos (≥10 años), la dosis de fingolimod aprobada es de 0,25 mg una vez al día para los pacientes con un peso ≤40 kg, y de 0,5 mg una vez al día para los pacientes con un peso >40 kg.

**ECG:** electrocardiograma; **QTc:** intervalo QT corregido.

## Durante el tratamiento

- Se debe realizar una evaluación oftalmológica completa:
  - A los 3-4 meses de iniciar el tratamiento para la detección precoz de alteración visual debida a edema macular inducido por el medicamento.
  - Durante el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- Informar a los pacientes de que deben comunicar inmediatamente al médico los signos/síntomas de infección durante el tratamiento y hasta 2 meses después de su interrupción.
  - Fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones que afectan el sistema nervioso central (SNC), incluyendo infecciones oportunistas (víricas, fúngicas o bacterianas).
  - Realizar una evaluación diagnóstica de inmediato en pacientes que manifiesten signos/síntomas consistentes con encefalitis, meningitis o meningoencefalitis e iniciar la terapia correspondiente si ésta se diagnostica.
    - Se han notificado casos graves de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales durante el tratamiento con fingolimod, causadas por los virus herpes simple (VHS) y VVZ.
    - Se han notificado casos de meningitis criptocócica (a veces mortal) después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
  - Vigile los síntomas clínicos o los hallazgos en RM indicativos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM diagnóstica inmediatamente y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.
    - Ha habido casos de LMP tras aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
    - En los pacientes con un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada.
  - Suspender el tratamiento con fingolimod durante las infecciones graves.
- Realizar periódicamente un hemograma completo durante el tratamiento (al tercer mes y como mínimo anualmente a partir de entonces) e interrumpir el mismo si se confirma un recuento de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l^*$ .
- Se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante hepático y daño hepático clínicamente significativo.
  - En ausencia de síntomas clínicos:
    - Controlar las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica los meses 1, 3, 6, 9 y 12 de tratamiento y posteriormente de manera periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod.
    - Si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) pero inferiores a 5 veces el LSN, sin aumento de la bilirrubina sérica, se debe instaurar una monitorización más frecuente incluyendo la medición de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina (FA) séricas para determinar si pueden producirse más aumentos y para discernir si se presenta una etiología alternativa de la disfunción hepática.
    - Se debe suspender el tratamiento con fingolimod en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN, asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Se debe, además, continuar con la monitorización hepática. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), se podría reanudar el tratamiento con fingolimod en base a una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo del paciente\*.
- Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas. Si una mujer se queda embarazada se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías. El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo y se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento. Se debe realizar una ecografía y el médico debe advertir de los efectos perjudiciales de fingolimod para el feto.

\*Cuando se reinicia el tratamiento se debe usar la dosis autorizada de 0,5 mg una vez al día, o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos ( $\geq 10$  años) con un peso  $\leq 40$  kg.

- Advertir a las mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes y sus padres/cuidadores/representantes legales) sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del mismo. Las pruebas de embarazo se deben repetir en intervalos adecuados.
- Se debe informar de forma regular a las mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes/padres/representantes legales/cuidadores) sobre los riesgos graves de fingolimod para el feto.
- Asegurar que las mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes/padres/representantes legales/cuidadores) reciben asesoramiento de forma regular facilitado por el uso de la TIP específica del embarazo.
  - Se ha establecido un registro de embarazo de fingolimod para ayudar a determinar los efectos de la exposición a fingolimod en mujeres embarazadas con EM. Para incluir a una paciente embarazada que puede haber estado expuesta a fingolimod en algún momento del embarazo (desde 8 semanas antes de la última menstruación en adelante), póngase en contacto con el registro a través del correo electrónico [grp@quintiles.com](mailto:grp@quintiles.com) o llamando al teléfono gratuito + 800 688 266 37.
- Se recomienda la realización de evaluaciones dermatológicas cada 6-12 meses ante la posible aparición de signos y síntomas de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas y se derivará al paciente a un dermatólogo si se detectan lesiones sospechosas.
  - Advierta a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección.
  - Asegúrese de que los pacientes no estén recibiendo fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
- Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico. Se recomienda vigilar las convulsiones, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedades subyacentes o con antecedentes de epilepsia preexistente o antecedentes familiares de epilepsia.
- Monitorizar los pacientes pediátricos para detectar signos y síntomas de depresión y ansiedad.
- Reevaluar anualmente el beneficio del tratamiento con fingolimod frente al riesgo en cada paciente, especialmente en los pacientes pediátricos.

## Tras la suspensión del tratamiento

- Repetir la monitorización como si se tratase de la primera dosis cuando se interrumpe el tratamiento durante:
  - 1 o más días en las 2 primeras semanas de tratamiento.
  - Más de 7 días durante las semanas 3-4 de tratamiento.
  - Más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.
- Informar a los pacientes de que deben comunicar a su médico inmediatamente los signos/síntomas de infección hasta los 2 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.
  - Informar a los pacientes que deben estar alerta frente a síntomas de infección de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis y LMP.
- Informar a las mujeres en edad fértil (incluidas adolescentes y padres/cuidadores/representantes legales) de que es necesario utilizar un método anticonceptivo efectivo durante los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento debido a los riesgos graves de fingolimod para el feto.
- Advertir a las mujeres que interrumpen el tratamiento con fingolimod debido a la planificación de un embarazo, que puede producirse una reactivación de la enfermedad.
- Se recomienda vigilar la posibilidad de exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento.
  - En casos de exacerbación grave se deberá iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

## Guía resumen para los pacientes pediátricos

- Considerar un programa de vacunación completo antes de iniciar el tratamiento con fingolimod.
- Advertir a los pacientes y a sus padres/cuidadores/representantes legales de los efectos inmunosupresores de fingolimod.
- Evaluar el desarrollo físico (escala de Tanner) y medir la altura y el peso según la práctica clínica habitual.
- Realizar una monitorización cardiovascular.
- Realizar una monitorización de la primera dosis al inicio del tratamiento debido al riesgo de bradicardia.
- Repetir la monitorización de la primera dosis, cuando se cambia la dosis de fingolimod de 0,25 mg a 0,5 mg una vez al día en los pacientes pediátricos\*.
- Hacer hincapié en la importancia del cumplimiento del tratamiento para los pacientes, especialmente en relación a la interrupción del tratamiento y la necesidad de repetir la monitorización de la primera dosis.
- Monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión y ansiedad.
- Proporcionar guías sobre la monitorización de las convulsiones.

---

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

*Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>*

\*En los pacientes pediátricos ( $\geq 10$  años), la dosis de fingolimod aprobada es de 0,25 mg una vez al día para los pacientes con un peso  $\leq 40$  kg, y de 0,5 mg una vez al día para los pacientes con un peso  $>40$  kg.