

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante escrito No. 20201200037 del 28/10/2020, la señora Maria Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad importadora LOGISTICS BUSINESS SERVICES COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión de registro sanitario para el producto FILGOD® 0.5, en la modalidad de importar y vender a favor de LABORATORIOS STEIN S.A. con domicilio en Costa Rica.

Que mediante escrito con radicado No. 20201226073 del 01/12/2020, el interesado allega documentación legal del producto correspondiente al Certificado de producto farmacéutico y de Buenas prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante.

Que mediante Auto No.2022003947 del 27/05/2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Presentación comercial
2. Fórmula cualicuantitativa
3. Materias primas
4. Validación
5. Estabilidad
6. Impurezas elementales
7. Artes del material de envase y empaque
8. Inserto
9. IPP
10. Identificador único de Medicamentos (IUM)
11. Fabricantes

Que mediante escrito con radicado No. 20221142390 del 13/07/2022, la señora María Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad importadora LOGISTICS BUSINESS SERVICES COLOMBIA S.A.S., con domicilio en BOGOTÁ D.C., allegó respuesta al auto antes mencionado.

Que mediante Resolución No. 2024007009 del 21/02/2024, el INVIMA negó el Registro Sanitario para el producto FILGOD® 0.5, en la modalidad de importar y vender, a favor de LABORATORIOS STEIN S.A. con domicilio en Costa Rica.

Que mediante Resolución No. 2024026281 de 07 de Junio de 2024, el INVIMA revoca en todas y cada una de sus partes, la Resolución No. 2024007009 del 21/02/2024, mediante la cual se negó la concesión de registro sanitario para el producto FILGOD® 0.5.

Que mediante escrito No. 20241149506 de 18/06/2024, la señora Maria Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de apoderada de la sociedad importadora LOGISTICS BUSINESS SERVICES COLOMBIA SAS, allego el inserto IPP según lo solicitado por el grupo de apoyo a salas de Comisión Revisora y la actualización de la certificación de BPM de los fabricantes.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado mediante los radicados arriba mencionados; este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que consultada la página web de la Autoridad Sanitaria de Canadá HEALTH CANADA, con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del establecimiento del fabricante PHARMASCIENCE INC, con domicilio en 6111 Royalmount Avenue, Suite 100, Montreal Quebec H4P ST4, CANADÁ, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que reporta el estado de Cumple de acuerdo con la Licencia No. 100241 Numero de referencia 501637 con última fecha de inspección el 22 de enero de 2024 encontrándose a la fecha

Página 1 de 9

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

vigente. Adicionalmente, también se evidencio para el fabricante PHARMASCIENCE INC, con domicilio en 100, Boul De l'industrie, Candiac, Quebec, Canada J5R 1J1, el estado de Cumple de acuerdo con la Licencia No. 100241 Numero de referencia 501637 con última fecha de inspección el 21 de enero de 2023.

Que la marca nominativa FILGOD® se encuentra registrada en la clase No. 5 de productos farmacéuticos a favor de LOGISTICS BUSINESS SERVICES COLOMBIA S.A.S., quien concedió a LABORATORIOS STEIN S.A. autorización de uso de esta marca y con vigencia hasta el 1 de febrero de 2030 en la Superintendencia de Industria y Comercio.

Que los artes de los materiales de envase de la presentación comercial allegados mediante radicado 20241149506 de 18/06/2024, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, el inserto se ajusta al Acta de Comisión Revisora 07 de 2018 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, numeral 3.1.2.8., Acta 42 de 2011 numeral 3.1.1.7 y concepto del Grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que se evidencian por parte de este despacho, los estudios de estabilidad natural de 3 lotes en condiciones de zona climática IVb (30°C ± 2°C, 75% ± 5% HR) que cubren 36 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil a otorgar al producto es de tres (3) años.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No.19.18.0.0.N100, Acta de Comisión Revisora No. 07 de 2018 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos numeral 3.1.2.8., Acta 42 de 2011 numeral 3.1.1.7 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO.** Conceder REGISTRO SANITARIO al

**PRODUCTO:** FILGOD® 0.5  
**REGISTRO SANITARIO No.:** INVIMA 2024M-0021546  
**TIPO DE REGISTRO:** IMPORTAR Y VENDER  
**TITULAR:** LABORATORIOS STEIN S.A. con domicilio en 500 metros Sur de la intersección de Taras, siguiendo la carretera interamericana, La Lima, San Nicolás Cartago, Costa Rica, San José de COSTA RICA.  
**FABRICANTE:** PHARMASCIENCE INC., con domicilio en 6111 Royalmount Avenue, Suite 100, Montreal Quebec H4P ST4, CANADÁ  
PHARMASCIENCE INC, con domicilio en 100, Boul De l'industrie, Candiac, Quebec, Canadá J5R 1J1, CANADA  
**IMPORTADOR:** LOGISTICS BUSINESS SERVICES COLOMBIA S.A.S. con domicilio en la Calle 99 No.49-78 Oficina 204 en BOGOTA - D.C.  
**VENTA:** Con Fórmula Facultativa  
**FORMA FARMACEUTICA:** Capsula dura  
**VIA ADMINISTRACIÓN:** Oral  
**PRESENTACIÓN**  
**COMERCIAL:** Caja de cartón conteniendo 28 cápsulas duras en 2 blísteres de PVC / PCTFE /Aluminio transparente conteniendo 14 cápsulas cada uno.  
**PRINCIPIO ACTIVO:** Cada cápsula dura contiene Fingolimod Clorhidrato 0,56 mg equivalente a FINGOLIMOD 0,5 mg  
**INDICACIONES:** Está indicado como tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.  
Fingolimod está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 años en adelante con esclerosis múltiple recidivante  
**NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:** Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia, mediante el

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

mecanismo establecido por el INVIMA para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA, por último, se debe informar al Grupo de Farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**CONTRAINDICACIONES Y  
ADVERTENCIAS:**

Contraindicaciones: No se debe tomar Filgod® en los siguientes casos:

Síndrome de inmunodeficiencia conocida. Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor a aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis). Procesos cancerígenos activos conocidos. Pacientes que en los últimos 6 meses han tenido infarto de miocardio, angina de pecho inestable, ictus/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requirió tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación Neoyorquina de Cardiología. Pacientes con arritmias cardíacas severas que requieren tratamiento con antiarrítmicos de las clases Ia o III. Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo Mobitz II o con bloqueo AV de tercer grado, o con síndrome de disfunción sinusal, si no tienen marcapasos. Pacientes con intervalo QTc>500 ms al inicio. Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes. Si es mujer embarazada o en edad fértil que no utiliza un método anticonceptivo eficaz.

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 aurícula - 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 con Fingolimod, el Fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este periodo. Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben administrarse 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 corticosteroides (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

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 IMP. La IMP 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 IMP en la resonancia magnética. Ante una sospecha de IMP, 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. 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. Bradicardia, 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 y a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. 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

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de mobitz de tipo 1 (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, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del periodo 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 <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 años y menores 12 años o el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón). O si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor. Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela un intervalo QTC 500 ms, el paciente necesita monitorización nocturna. Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Fingolimod no debe utilizarse en los pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente. Dado que el inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo QT, Fingolimod no debe utilizarse en los pacientes que presenten una prolongación significativa del QT (QTc>470 ms (mujeres adultas), QTc>460 ms (pacientes pediátricos) o >450 ms (varones adultos y pediátricos).

Conviene evitar la administración de Fingolimod en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT; por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Fingolimod no debe utilizarse en los pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño severa y no tratada, pues la bradicardia importante puede ser muy mal tolerada en estos pacientes. En los pacientes para las que Fingolimod no está contraindicado, si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente. 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 con casos de taquicardia ventricular en helicoidal (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

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

(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-trensaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de las pacientes del grupo de 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 tres 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 en 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, acetato de glatirámico o dimetilfumarato por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Fingolimod inmediatamente después de haber

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

suspendido de manera definitiva el interferón, 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 necesaria 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 de la terapia con Fingolimod para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

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). Reactivación de la enfermedad (rebote) luego de la retirada de Fingolimod: 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 y debe instaurarse el tratamiento que corresponda. 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 inmediatamente después de suspender el tratamiento con Fingolimod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por esa es necesaria tener precaución. Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosis dependientes leves del FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Fingolimod debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria grave enfermedad, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 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

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. Se registró hipertensión en el 6,5% de los pacientes del grupo de Filgolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibieron el placebo. Por lo tanto, la presión arterial deberá ser monitoreado regularmente durante el tratamiento con Fingolimod.

La administración concomitante con inductores potentes del CY450. La combinación de fingolimod con inductores potentes de CYP450 se deberá emplear con precaución. No se recomienda la administración concomitante con Hierba de San Juan. Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) debe estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los meses 1,3,6,9 y 12 durante el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de transaminasas hepáticas se hayan normalizado.

Se ha notificado infección por virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia post comercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento 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.

**OBSERVACIONES:**

Medicamento Esencial. Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento, el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales vigentes.

**VIDA UTIL:**  
**CONDICIONES DE**  
**ALMACENAMIENTO:**  
**EXPEDIENTE No.:**  
**RADICACIÓN No.:**

Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación.

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original.

20191472

20201200037

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024031443 DE 5 de Julio de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ARTICULO SEGUNDO: APROBAR** Como único diseño los artes de la presentación Comercial del material de empaque y envase e Inserto allegados mediante radicado No. 20241149506 de 18/06/2024, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Resolución.

**ARTICULO TERCERO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios de estabilidad Natural Zona IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75\% \pm 5\% \text{HR.}$ ), de tres lotes con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses. Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

**ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR** por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir de la notificación de esta, ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTICULO QUINTO.** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 5 de Julio de 2024

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR**  
**DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: arodriguez Revisó: cordina\_medicamentos