



▼ GILENYA (fingolimod)

**Lista de comprobación del médico:
Resumen de las recomendaciones
para el manejo del paciente**



Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Abril 2016

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

Consideraciones en relación con la selección de pacientes para GILENYA® (fingolimod)

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de como mínimo un fármaco modificador de la enfermedad o aquellos que presentan EMRR grave de evolución rápida.

Contraindicaciones

Síndrome de inmunodeficiencia conocido, pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas (entre ellos los pacientes inmunodeprimidos), infecciones activas graves, infecciones activas crónicas, tumores malignos conocidos, alteración hepática grave e hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Los siguientes pacientes no deben recibir tratamiento con fingolimod

- Pacientes embarazadas
- Pacientes que toman antiarrítmicos de clase Ia o clase III

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Lista de comprobación del médico: pasos recomendados para el manejo de los pacientes en tratamiento con GILENYA® (fingolimod)

La lista de comprobación y el esquema que figuran a continuación pretenden ayudar en el manejo de los pacientes en tratamiento con fingolimod. Se proporcionan los pasos y las recomendaciones clave a tener en cuenta antes del inicio del tratamiento, durante y tras la interrupción del mismo.

Antes de iniciar el tratamiento

- Evitar la administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o de clase III.
- Realizar un electrocardiograma (ECG) basal y una medición de la presión arterial.
- El tratamiento con fingolimod no está recomendado en los siguientes pacientes, a menos que los beneficios previstos superen los posibles riesgos:
 - Pacientes con bradiarritmia[†], enfermedad cardiovascular significativa[#], prolongación significativa del intervalo QT, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cerebrovascular, apnea del sueño grave no tratada o antecedentes de síncope recurrente.
 - Consultar al cardiólogo respecto a 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 del calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ej., verapamilo, diltiazem, ivabradina) u otros medicamentos que puedan ralentizar la frecuencia cardíaca (por ej., digoxina, anticolinesterásicos, pilocarpina).
 - Consultar al cardiólogo respecto a la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca antes del inicio del tratamiento.
 - Si la medicación que disminuye la frecuencia cardíaca no puede interrumpirse, consultar al cardiólogo respecto a la monitorización más apropiada al inicio del tratamiento; se recomienda prolongar la monitorización como mínimo durante toda la noche.
- Evitar la administración 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 un minucioso estudio.
- Realizar una determinación de los niveles de transaminasas y bilirrubina dentro de los últimos 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Obtener un hemograma completo reciente (dentro de los últimos 6 meses o tras la suspensión del tratamiento previo).
- Confirmar el resultado negativo de la prueba de embarazo.
- Advertir a las mujeres en edad fértil sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces debido al riesgo teratogénico para el feto.
- Retrasar el inicio del tratamiento en los pacientes con infección activa grave hasta que se haya resuelto.
- Comprobar la inmunidad frente al virus de la varicela zóster (VVZ) en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariola. En el caso de anticuerpos negativos, se recomienda seguir el ciclo de vacunación completo contra la varicela antes de ser tratados, y posponer un mes el inicio del tratamiento para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.
- Realizar una evaluación oftalmológica en los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus.
- Realizar una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento.
- Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una Resonancia Magnética Cerebral (RNM) de referencia (realizada durante los 3 meses previos).
- Proporcionar a los pacientes una tarjeta de información sobre los aspectos importantes de su tratamiento.

[†]La bradiarritmia comprende: bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, síndrome del seno enfermo, bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática.

[#]La enfermedad cardiovascular significativa comprende: cardiopatía isquémica (incluida angina de pecho), antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de parada cardíaca.

Monitorización durante la administración de la primera dosis: Algoritmo de inicio del tratamiento

Todos los pacientes tendrán que someterse a monitorización durante como mínimo 6 horas al iniciar el tratamiento, tal como se describe en el algoritmo que figura a continuación. Además, para los pacientes en que fingolimod no está recomendado, es necesario consultar al cardiólogo respecto a la monitorización 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.
- Después de la administración de la primera dosis monitorizar al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos y 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 contínuo (a tiempo real) a lo largo del periodo de 6 horas.
- ECG a las 6 horas.

¿Se ha requerido intervención farmacológica en algún momento durante el periodo de monitorización?

sí

Prolongue la monitorización durante toda la noche. La monitorización durante 6 horas debe ser repetida tras la segunda dosis de fingolimod.

NO

¿Ha aparecido algún bloqueo AV de tercer grado durante la monitorización?

sí

Prolongue la monitorización durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas.

NO

¿Se cumple alguno de estos criterios al final de la monitorización?

- Frecuencia cardíaca < 45 lpm.
- Bloqueo AV de segundo grado o superior de nueva aparición
- Intervalo QTc \geq 500 mseg.

sí

Prolongue la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca se normalice.

NO

¿Al final de la monitorización la frecuencia cardíaca es la menor de las registradas en todo el periodo de monitorización?

sí

NO

Ha terminado la monitorización de la primera dosis.

ECG = electrocardiograma; QTc = intervalo QT corregido.

Durante el tratamiento

- Realizar una evaluación oftalmológica completa al cabo de 3 o 4 meses de iniciar el tratamiento.
 - Realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas en los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus.
 - Informar a los pacientes de que deben comunicar cualquier alteración visual durante el tratamiento.
 - Evaluar el fondo de ojo, incluida la mácula, y suspender el tratamiento si se confirma la presencia de edema macular.
- Informar a los pacientes de que deben comunicar los signos y síntomas de infección.
 - Fingolimod puede aumentar el riesgo de infecciones que afectan el SNC, incluyendo infecciones oportunistas (víricas, fúngicas o bacterianas).
 - Suspender el tratamiento con Gilenya durante las infecciones graves.
 - Iniciar tratamiento antimicrobiano inmediato si está indicado.
 - Vigile las lesiones indicativas de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en las RM rutinarias. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una 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.
- Realizar periódicamente un hemograma completo durante el tratamiento, en el tercer mes y como mínimo anualmente a partir de entonces, e interrumpir el tratamiento si se confirma un recuento de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Determinar los niveles de transaminasas hepáticas en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 y periódicamente a partir de entonces, o siempre que haya signos o síntomas de disfunción hepática.
 - Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente. Se interrumpirá el tratamiento si permanecen elevadas por encima de este nivel de manera repetida y se reiniciará el tratamiento una vez que los valores de las transaminasas se hayan normalizado.
- Debe evitarse la vacunación durante el tratamiento y los 2 meses siguientes a la suspensión.
 - Las vacunas pueden ser menos eficaces.
 - Las vacunas atenuadas pueden acarrear riesgo de infección y deben evitarse.
- Las pruebas de embarazo deben repetirse a intervalos adecuados. Suspender el tratamiento si una paciente se queda embarazada.
 - Se ha establecido un registro de embarazo de Gilenya para ayudar a determinar los efectos de la exposición a fingolimod en mujeres embarazadas con EMRR. Para incluir a una paciente embarazada que puede haber estado expuesta a GILENYA en algún momento del embarazo (desde 8 semanas antes de la última menstruación en adelante), póngase en contacto con el registro llamando al 900 994 156.
- Se recomienda la realización de evaluaciones periódicas dermatológicas ante la posible aparición de signos y síntomas de carcinoma basocelular.

Tras la suspensión del tratamiento

- Repetir la monitorización de la primera dosis al igual que al inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:
 - Un día o más en 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.
- Informar a los pacientes de que deben comunicar los signos y síntomas de infección durante los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.
- Informar a los pacientes de que es necesario utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

Ficha técnica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de fingolimod (en forma de hidrocloreuro). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Cápsula dura. Cápsula de 16 mm con una tapa opaca de color amarillo brillante y un cuerpo opaco de color blanco; con una marca de impresión negra «FTY0.5 mg» en la tapa y dos bandas radiales marcadas en el cuerpo con tinta amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Gilenya está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento (lavado), ver secciones 4.4 y 5.1).

ó

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

4.2 Posología y forma de administración.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología.

La dosis recomendada de Gilenya es una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Gilenya 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 (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales.

Población de edad avanzada. Gilenya debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver sección 5.2). **Alteración renal.** Gilenya 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. **Alteración hepática.** Gilenya no debe utilizarse en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). 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 (ver secciones 4.4 y 5.2). **Pacientes diabéticos.** Gilenya no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Gilenya debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular (ver secciones 4.4 y 4.8). Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Gilenya en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

4.3 Contraindicaciones.

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. Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Bradiarritmia.

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente (ver secciones 4.8 y 5.1). Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post-dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardiaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardiaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardiaco inducido por fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de atropina o isoprenalina. A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Gilenya y trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante

un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Gilenya. Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Adicionalmente, 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 ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), 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 durante toda la noche). Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo. Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o superior, síndrome del seno enfermo, bloqueo cardíaco sinoauricular, una historia de bradicardia sintomática o síncope recurrente, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)). Como una bradicardia significativa puede ser mal tolerada en pacientes con 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, no se debe utilizar Gilenya en estos pacientes. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Gilenya si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también la sección 4.5). Gilenya no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes. Como el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución del ritmo cardíaco, Gilenya no se debe utilizar concomitantemente con estos medicamentos. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardíaco (tales como verapamilo, diltiazem o ivabradina) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (p. ej. digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Gilenya es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca (ver también sección 4.8 Bradiarritmia) el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Gilenya puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. El tratamiento con Gilenya no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias (ver también sección 4.5) debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardíaco. En estos pacientes, el tratamiento con Gilenya solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Gilenya, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también sección 4.5). Con la reanudación del tratamiento con Gilenya pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Gilenya. 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.

Intervalo QT.

En un amplio estudio con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTcl cuando todavía persistía el efecto cronotrópico negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del fingolimod y la prolongación del QTcl. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcl, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos. Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipocalcemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Infecciones.

Un efecto farmacodinámico importante de Gilenya es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (ver sección 5.1). Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej, dentro de un periodo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$. El inicio del tratamiento con Gilenya debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariélica se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con Gilenya (ver sección 4.8) El tratamiento con Gilenya debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo. Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.8). En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Gilenya deben ser entrenados para notificar a su médico síntomas de infección. En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Gilenya y antes de reiniciar el tratamiento debe considerarse la evaluación beneficio-riesgo. Se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica (una infección fúngica) en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinaria (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas). Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización (ver sección 4.8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una 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. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP. La eliminación de fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

Edema macular.

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,5% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg (ver sección 4.8). También se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver sección 4.8). Gilenya no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Gilenya en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Gilenya. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Gilenya después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática.

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos el tratamiento con fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de fingolimod. Gilenya no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección 4.3). En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod. Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. 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 Gilenya debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado. En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de las enzimas hepáticas y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Gilenya debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática. A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tiene mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Gilenya, debe tenerse precaución cuando Gilenya se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con las determinaciones serológicas.

Dado que fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Gilenya el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos en la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Gilenya. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento con Gilenya la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios.

Con el tratamiento con Gilenya, en el Mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Gilenya debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver también sección 4.8).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Gilenya.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora.

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Gilenya cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Gilenya. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Gilenya, se debe tener en cuenta la semi-vida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Gilenya para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia). Generalmente se puede iniciar Gilenya tras la interrupción de interferón o acetato de glatiramer. El período de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de teriflunomida o un período de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a Gilenya. Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con Gilenya tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente. La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450.

Se debe usar con precaución la combinación de fingolimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan (ver sección 4.5).

Carcinoma de células basales.

Se han notificado casos de carcinoma de células basales en pacientes que estaban recibiendo Gilenya (ver sección 4.8). Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio, después de al menos un año de tratamiento y posteriormente como mínimo una vez al año, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Interrupción del tratamiento.

Si se decide interrumpir el tratamiento con Gilenya es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de fingolimod de la circulación (ver sección 5.2). Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.1). El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod. El uso de inmunodepresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Gilenya puede llevar a un efecto añadido en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores.

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben administrarse debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune (ver secciones 4.3 y 4.4). También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona (ver sección 4.4). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación.

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Gilenya 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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

Sustancias inductoras de bradicardia.

Se ha estudiado fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardiaco, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Gilenya no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, 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 anticolinérgicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardiaco (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se considera el tratamiento con Gilenya en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en 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 toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con fingolimod.

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 (ver sección 4.4)

Interacciones farmacocinéticas de fingolimod sobre otras sustancias.

Fingolimod es improbable que interactúe con sustancias que predominantemente se aclaran mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. 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. 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en el feto, y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Gilenya. Como la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4), el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este período.

Embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test 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 Gilenya, se recomienda la interrupción de Gilenya. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos (ver sección 5.3). Además, el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que 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.

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 (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Gilenya deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad.

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de Gilenya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Gilenya ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas (ver sección 4.4, Bradicardia).

4.8 Reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad.

La población de seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos fase III controlados con placebo y un ensayo fase III con control activo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Incluye un total de 2.431 pacientes tratados con Gilenya (0,5 ó 1,25 mg). El ensayo D2301 (FREEDOMS) es un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 854 pacientes tratados con fingolimod (placebo: 418). El ensayo D2309 (FREEDOMS II) es un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 728 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (placebo: 355). Del conjunto de datos de estos dos estudios, las reacciones adversas más graves con Gilenya 0,5 mg fueron infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en Gilenya 0,5 mg fueron gripe, sinusitis, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa más frecuente notificada con Gilenya 0,5 mg que llevó a la interrupción del tratamiento, fue el aumento de ALT (2,2%). Las reacciones adversas observadas en el ensayo D2302 (TRANSFORMS), un ensayo de 1 año de duración en el que participaron 849 pacientes tratados con fingolimod donde se utilizó interferón beta-1a como comparador, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo, considerando las diferencias en la duración del ensayo.

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2309 (FREEDOMS II) con Gilenya 0,5 mg. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

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
Raras***:	Linfoma

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Frecuencia no conocida***:	Edema periférico

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida***: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ánimo depresivo

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Raros*	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Trastornos oculares

Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular*

Trastornos cardíacos

Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras***:	Inversión de la onda T

Trastornos vasculares

Frecuentes:	Hipertensión
-------------	--------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos
Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea
Poco frecuentes***: Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eczema
Alopecia
Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamiltransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes: Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos

*No notificado en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.

**En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos aislados de meningitis criptocócica) (ver sección 4.4).

***Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Infecciones. En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Gilenya fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VZV], virus John Cunningham [JCV] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. *Cryptococcus* incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. *Mycobacterium* atípica) (ver sección 4.4). **Edema macular.** En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Gilenya. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Gilenya no ha sido estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular (ver sección 4.4). En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular. **Bradiarritmia.** El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 latidos por minuto en Gilenya 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Gilenya 0,5 mg. De media el ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver también secciones 4.4 y 5.1). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes con tratamiento con Gilenya 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con Gilenya se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la post-comercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con Gilenya 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático. Durante la experiencia post-comercialización, han habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asistole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Gilenya es incierta. **Presión arterial.** En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Gilenya 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Gilenya (ver también sección 4.4, Efectos en la presión arterial). **Función hepática.** En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq 3 \times$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5 \times$ ULN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvieron a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Gilenya. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de $\geq 5 \times$ ULN y que continuaron el tratamiento con Gilenya, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver también sección 4.4, Función hepática). **Trastornos del sistema nervioso.** En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomielitís aguda diseminada (EMAD). **Eventos vasculares.** Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 mg). **Sistema respiratorio.** Con el tratamiento con Gilenya, en el Mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV1 fue de 2,7% para fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo. **Linfomas.** Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estu-

dios clínicos como durante la experiencia post-comercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. *Síndrome hemofagocítico*. Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis.

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 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria. Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardiaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de Gilenya persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento (ver sección 4.4 para detalles). Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente (ver secciones 4.4 y 4.8). Si la sobredosis constituye la primera exposición a Gilenya, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardiaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas (ver sección 4.4). Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardiaco 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 mseg, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche 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 incluyendo la monitorización durante toda la noche. Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA27.

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.

Efectos farmacodinámicos.

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo de 200 células/microlitro al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por fingolimod. Al inicio del tratamiento fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardiaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver secciones 4.4 y 4.8). La disminución del ritmo cardiaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardiaco inducida por fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con fingolimod no está asociado con la disminución del rendimiento cardiaco. Las respuestas autonómicas cardiacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardiaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod. El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de fingolimod de \geq 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, ó 5 mg de fingolimod no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad.

La eficacia de Gilenya ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes que habían experimentado \geq 2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos \geq 1 brote durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5. Después de la autorización de Gilenya, se completó un tercer ensayo con la misma población de pacientes. El ensayo D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo de Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes (n=425 en 0,5 mg, 429 en 1,25 mg, 418 en placebo). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1: Ensayo D2301 (FREEDOMS): Resultados principales.

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	70%**	46%

Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. ** p<0,001, *p<0,05 comparado con placebo. Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo FREEDOMS principal de 24 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (D2301E1) y recibir fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n=331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93%) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg en el ensayo de extensión fue de 0,17 (0,21 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal). Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo con fingolimod de Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.083 pacientes (n=358 con 0,5 mg, 370 con 1,25 mg, 355 con placebo) con EMRR (D2309, FREEDOMS 2). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años, puntuación de EDSS 2,5.

Tabla 2: Ensayo D2309 (FREEDOMS 2): Resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	25%	29%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. ** p<0,001 comparado con placebo. Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

En ensayo D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo de Fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1.280 pacientes (n=429 en 0,5 mg, 420 en 1,25 mg, 431 en interferón beta-1a, 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 3: Ensayo D2302 (TRANSFORMS): Principales resultados.

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 µg
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. * p<0,01, **p<0,001 comparado con interferón beta-1a. Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo principal TRANSFORMS de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (D2302E1) y recibir fingolimod. En total, entraron 1.030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n=356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal). Los resultados analizados de los Ensayos D2301 y D2302 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa

para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio. Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Gilenya en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

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 ó 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. 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, Gilenya puede tomarse sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2).

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. En un estudio de 13 hombres con esclerosis múltiple que recibieron Gilenya 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 radioetiquetadas, 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 semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de fingolimod y fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos. Después de la administración oral, 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.

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.

Características en grupos específicos de pacientes.

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada. 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 semivida 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) ver sección 4.3). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (ver sección 4.2). La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Gilenya debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más. (ver sección 4.2).

Población pediátrica.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

El perfil preclínico de seguridad de fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema 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 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 embrionaria, 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 Gilenya en pacientes con esclerosis múltiple recurrente comporte un riesgo medioambiental.

6. DATOS FARMACÉUTICOS.

6.1 Lista de excipientes.

Contenido de la cápsula: Estearato de magnesio, Manitol.

Cubierta de la cápsula: Óxido de hierro amarillo (E172), Dióxido de titanio (E171), Gelatina.

Tinta de impresión: Goma laca (E904), Alcohol deshidratado, Alcohol isopropílico, Alcohol butílico, Propilenglicol, Agua purificada, Solución fuerte de amonio, Hidróxido de potasio, Óxido de hierro negro (E172), Óxido de hierro amarillo (E172), Dióxido de titanio (E171), Dimeticona.

6.2 Incompatibilidades.

No procede.

6.3 Periodo de validez.

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase.

Blisteres de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7, 28 ó 98 cápsulas duras ó multienvasos conteniendo 84 (3 envases de 28) cápsulas duras. Blisteres unidos perforados de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7x 1 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación.

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley
GU16 7SR, Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

EU/1/11/677/001 -006.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.

Fecha de la primera autorización: 17/marzo/2011. Fecha de la última renovación: 23/noviembre/2015.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.

01/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



Novartis Pharma AG
CH-4002 Basel, Switzerland

© 2015 Novartis Pharma AG

XXXXXXXXXX