▼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 0,25 mg cápsulas duras
Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

Cada cápsula de 0,25 mg contiene 0,25 mg de fingolimod (en forma de hidrocloruro).

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula de 0,5 mg contiene 0,5 mg de fingolimod (en forma de hidrocloruro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

Cápsula de 16 mm con una tapa y cuerpo opacos de color marfil, con una marca de impresión "FTY 0.25mg" radial negra en la tapa y una banda radial negra en el cuerpo.

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

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 adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante:

- 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 realzadas 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

En adultos, la dosis recomendada de Gilenya es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (de 10 años y en adelante), la dosis recomendada depende del peso corporal:
- Pacientes pediátricos con peso corporal ≤40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.
- Pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

A los pacientes pediátricos que empiezan el tratamiento con cápsulas de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso estable superior a 40 kg se les debe cambiar a cápsulas de 0,5 mg.

Cuando se cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda repetir la misma monitorización de la primera dosis, como al inicio del tratamiento.

Gilenya puede tomarse con o sin alimentos.

Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

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).

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

Insuficiencia hepática
Gilenya no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Gilenya en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA) (ver sección 4.4).
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III (ver sección 4.4).
- Pacientes con un bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos (ver sección 4.4).
- Pacientes con un intervalo QTc basal ≥500 mseg (ver sección 4.4).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- 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 cardíaco 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 cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

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.

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 cardiaca 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 cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardiaca es <45 lpm en adultos, <55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o <60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años hasta menores de 12 años, 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).

Con la reanudación del tratamiento con Gilenya pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco 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, de la misma forma 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 una duración inferior a la descrita, el tratamiento se debe continuar con la siguiente dosis según lo prescrito.

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos 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 o de bradicardia significativa, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardiaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc>470 mseg [mujeres adultas], QTc >460 mseg [niñas] o >450 mseg [hombres adultos y niños]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave (ver también sección 4.3). En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Gilenya si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y 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 (ver sección 4.3).

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. ivabradina, 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 cardiaca (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 cardiaco. 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 cardiaco. 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 cardiaco.

Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco 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).

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 QTcI cuando todavía persistía el efecto cronótropo 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 QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, 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, hipocalemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Efectos inmunosupresores

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso (ver también sección 4.4 “Infecciones” y “Neoplasmas cutáneos” y sección 4.8 “Linfomas”).

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 interrumpción 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 $<0,2x10^9$/l debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes coun un recuento absoluto de linfocitos $<0,2x10^9$/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 antivaricela 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 utilizare estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Gilenya deben ser entrenados para notificar de inmediato 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 de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la experiencia poscomercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento (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 multidisciplinar (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. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab. Aunque el riesgo esperado parece aumentar con la exposición acumulativa a lo largo del tiempo, se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. 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. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. 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. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con fingolimod. 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.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

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-glutamiltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes adultos 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 (FEV_1) 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 inmune 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).

En general, se puede iniciar Gilenya inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glatiramero.

El periodo 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 perido 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).

Procesos cancerígenos

Procesos cancerígenos cutáneos
Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo 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 del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas
En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización ha habido casos de linfoma (ver sección 4.8). Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento con Gilenya.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.3, 4.6 y la información incluida en el Paquete de Información para el Médico).

Lesiones tumefactas

En la experiencia poscomercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas a brotes de la EM. En el caso de brotes graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar lesiones tumefactas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Gilenya caso por caso.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con fingolimod

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod., esto se ha observado generalmente en periodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con fingolimod, pero también se ha notificado en periodos de hasta 24 semanas tras la interrupción del tratamiento. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento con fingolimod. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado (ver el siguiente apartado “Interrupción del tratamiento”).

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). En la mayoría de pacientes, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.1), aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. 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.

Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con fingolimod (ver apartado anterior “Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con fingolimod”). Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Gilenya, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos.

En particular, cuando se recete Gilenya a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:
- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones (ver el apartado anterior “Bradiarritmia”). Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.
- En el ensayo pediátrico controlado D2311, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere precaución (ver sección 4.8 “Población pediátrica”).
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con Gilenya.
- Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes (ver apartado anterior “Infecciones”).
- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con

un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner <2 (ver secciones 4.8 y 5.1). En estos subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben coadministrarse 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 microorganismos 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 verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos 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 interaccione 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

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.3). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con Gilenya, ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

El Paquete de Información para el Médico también incluye medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de recetar fingolimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento.

En el caso que se interrumpa el tratamiento con fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad (ver sección 4.4).

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de fingolimod está asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2-3%; EUROCAT).

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:
- Afección cardiaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías musculoesqueléticas

No hay datos de los efectos de fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

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.

Por consiguiente, fingolimod está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver sección 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia

Durante la lactancia fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados (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, Bradiarritmia).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2309 (FREEDOMS II) con Gilenya 0,5 mg. También se notifican las reacciones adversas procedentes de la experiencia poscomercialización con Gilenya mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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
Poco frecuentes:	Melanoma maligno****
Raras:	Linfoma*** Carcinoma de células escamosas****
Muy raras:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel***

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune*** 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
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con Gilenya***
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
Trastornos cardiacos	
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
Frecuentes:	Mialgia Artralgia
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:	Pérdida de peso*** 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 de meningitis criptocócica) (ver sección 4.4).	

***	Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía
****	La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

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 [VVZ], virus John Cunningham [VJC] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus hérpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales (ver sección 4.4).

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con fingolimod teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolau, de acuerdo con las prácticas habituales.

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 cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12-13 latidos por minuto en Gilenya 0,5 mg. En los pacientes que recibieron tratamiento con Gilenya 0,5 mg raramente se observó una frecuencia cardiaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. De media el ritmo cardiaco 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 se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, ésto ocurrió 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. En menos del 0,2% de los pacientes adultos 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 anormalidades 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 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 poscomercialización, han habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole 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 adultos y pediátricos 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 adultos tratados con Gilenya 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de ≥3x ULN (límite superior de la normalidad) y de ≥5x 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 ≥5x 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 isquémicosy trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomielitis aguda diseminada (EMAD).

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de Gilenya en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

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 (FEV_1) 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 FEV_1 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 estudios 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 no Hodgkin (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia poscomercialización, incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (micosis fungoide).

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.

Población pediátrica

En el ensayo pediátrico controlado D2311 (ver sección 5.1), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en un 0,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con fingolimod.

Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.

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 adultos 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 de 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 en adultos, <55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o <60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años y hasta menores de 12 años 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 ≥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: Inmunosupresores, 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 hemotoencefálica 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 primara 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/microlito o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlito 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 arrítmias 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 receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfoide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron *in vitro* en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K^+ de rectificación interna activado por la proteina G (IKACh/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

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 FEV_1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de fingolimod de ≥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 vía 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 adultos con esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos ≥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 adultos.

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† Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
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 realzadas 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 prexistentes 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 dieferncias 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): resultados principales

	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† Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
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 realzadas 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 interferon beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferon 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 interferon 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 consisistente en los subgrupos muy activos de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg (dosis seleccionada en base al peso corporal y a las mediciones de la exposición) una vez al día, en pacientes pediátricos de 10 años y hasta <18 años con esclerosis múltiple remitente recurrente.

El ensayo D2311 (PARADIGMS) fue un ensayo doble ciego, de doble enmascaramiento, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes con edades comprendidas de 10 años hasta <18 años (n=107 en fingolimod, 108 en interferón beta-1a 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal).

Los valores medios (medianas) para las características basales fueron: edad 16 años, duración media de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de pacientes eran escala de

Tanner 2 o superior (94,4%) y de peso >40 kg (95,3%). En general, 180 (84%) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n=99 [92,5%] en fingolimod, 81 [75%] en interferón beta-1a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Ensayo D2311 (PARADIGMS): resultados principales

	Fingolimod 0,25 mg or 0,5 mg	**Interferón beta-1a 30 µg**
Variables clínicas	N=107	N=107[#]
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122**	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7**	38,8
Variables en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n=106	n=102
Media ajustada	4,393**	9,269
Número de lesiones T1 realzadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n=105	n=95
Media ajustada	0,436**	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n=96	n=89
Media de los Mínimos Cuadrados	-0,48*	-0,80
# Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1a mediante inyección intramuscular no pudo tragar la medicación de doble enmascaramiento y abandonó el ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis completo y de seguridad.		
* p<0,05, ** p<0,001, comparado con interferón beta-1a.		
Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.		

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes adultos con trasplante renal y en pacientes adultos 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 (≥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 Cmax de fingolimod fosfato disminuyó 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±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 [^{14}C] 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±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

En pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante), las concentraciones de fingolimod fosfato aumentan en una dosis aparente de forma proporcional entre 0,25 mg y 0,5 mg.

La concentración de fingolimod fosfato en el estado estacionario es aproximadamente un 25% inferior en pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante) que siguen una administración diaria de fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg una vez al día.

No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

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 linfoide (linfopenia y atrofia linfoide), 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 esperma/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. A esta dosis la exposición al fármaco en ratas fue similar a la observada en pacientes a la dosis terapéutica (0,5 mg). 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 embriofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis fue similar a la observada en pacientes.

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 a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales juveniles

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas juveniles mostraron efectos leves en la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetitivas con hemocianina de la lapa californiana (KLH), los cuales no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de fingolimod en animales juveniles fueron comparables a aquéllos observados en ratas adultas a dosis similares, con la excepción de los cambios en la densidad mineral ósea y el deterioro neuroconductual (respuesta auditiva de sobresalto reducida) observados en animales juveniles a dosis de 1,5 mg/kg y superiores y la ausencia de hipertrofia de músculo liso en los pulmones de ratas juveniles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Manitol
Hidroxipropilcelulosa
Hydroxipropilbetadex
Estearato de magnesio

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

Tinta de impresión
Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amonio, concentrado (E527)

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Manitol
Estearato de magnesio

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

Tinta de impresión
Goma laca (E904)
Etanol, anhidro
Alcohol isopropílico
Alcohol butílico
Propilenglicol (E1520)
Agua purificada
Solución de amonio, concentrado (E527)
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

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

18 meses

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

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

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

Envases con blísteres de PVC/PVDC/aluminio que contienen 28 cápsulas duras.
Envases con blísteres unidosis perforados de PVC/PVDC/aluminio que contienen 7x 1 cápsulas duras.

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

Envases con blísteres de PVC/PVDC/aluminio que contienen 7, 28 ó 98 cápsulas duras ó envases múltiples que contienen 84 (3 envases de 28) cápsulas duras.
Envases con blísteres unidosis perforados de PVC/PVDC/aluminio que contienen 7x 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilenya 0,25 mg cápsulas duras

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg cápsulas duras

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

12/2019

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