

Gilenya®

Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción.

Presentación: Cápsulas duras de 0,25 y 0,5 mg.

Indicaciones: Terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años con esclerosis múltiple recidivante.

Posología y administración:

Adultos: Una cápsula de 0,5 mg administrada por vía oral una vez al día.

Niños y adolescentes: Niños y adolescentes con peso corporal ≤ 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por día; con peso corporal >40 kg: una cápsula de 0,5 mg por día.

No se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Poblaciones especiales: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, con disfunción hepática leve o moderada o de edad avanzada (debe tenerse cautela, ya que la experiencia de uso es escasa). Precaución en pacientes con disfunción hepática severa.

Contraindicaciones: Pacientes que en los últimos 6 meses han tenido infarto de miocardio, angina de pecho inestable, ictus/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requirió tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación Neoyorquina de Cardiología. ♦ Pacientes con arritmias cardíacas severas que requieren tratamiento con antiarrítmicos de las clases Ia o III. ♦ Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo Mobitz II o con bloqueo AV de tercer grado, o con síndrome de disfunción sinusal, si no tienen marcapasos. ♦ Pacientes con intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio. ♦ Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones: Se debe efectuar un ECG en todos los pacientes antes de la primera administración y al final del período de observación de 6 horas posterior a la primera administración. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de nueva aparición de bloqueo AV de segundo grado o mayor, o si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar el medicamento es el valor mínimo posterior a la administración o es <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 y 12 años, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ECG

de las 6 horas revela un intervalo QTc de ≥ 500 ms, debe mantenerse monitorizado al paciente hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera administración, se le deberá mantener monitorizado hasta el día siguiente y la estrategia de monitorización que se haya aplicado tras esta primera administración debe repetirse para la segunda administración de Gilenya. ♦ En pacientes pediátricos, al cambiar la dosis diaria de 0,25 a 0,5 mg, se recomienda repetir el período de observación después de la primera administración de la nueva dosis. ♦ Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con bloqueo sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente, ni en pacientes que presenten una prolongación significativa del QT (QTc > 470 ms [mujeres adultas], QTc > 460 ms [pacientes pediátricas] o QTc > 450 ms [varones adultos y pediátricos]). Conviene evitar la administración de Gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT; por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del QT. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues suelen tolerar mal una bradicardia importante. Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la monitorización más adecuada (que debe mantenerse hasta el día siguiente) para el inicio del tratamiento. ♦ Por lo general, Gilenya no debe iniciarse en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la coadministración puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Si se prevé iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento (la cual debe mantenerse hasta el día siguiente). ♦ La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo durante las primeras 6 horas de tratamiento. La frecuencia cardíaca regresa a su nivel inicial en el plazo de un mes de administración crónica. ♦ Se requiere precaución a la hora de administrar Gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (incluidos los corticoesteroides). Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya. ♦ Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o que no estén vacunados contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el VZV y postergar un mes el tratamiento con Gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto. ♦ En los pacientes pediátricos se recomienda un programa completo de vacunación antes del inicio del tratamiento con Gilenya. ♦ Infección: la cifra de linfocitos es baja durante la terapia con Gilenya y hasta 2 meses después de la finalización de esta. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado durante los 6 meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta

que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a esta. En caso de infección grave se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, o LMP. Se han notificado casos de LMP tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con natalizumab. Aunque pareciera que el riesgo estimado aumenta con la exposición acumulada a lo largo del tiempo, no se conoce la relación exacta que existe entre este y la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de LMP parece ser mayor en los pacientes de Japón; actualmente se desconocen las razones. Durante las resonancias magnéticas (RM) periódicas (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), se debe mantener la vigilancia sobre los síntomas clínicos o los hallazgos de resonancia magnética que puedan indicar la presencia de LMP. Como con otros medicamentos para la esclerosis múltiple, la detección de ADN del virus de John Cunningham (VJC) en líquido cefalorraquídeo y los hallazgos de RM pueden manifestarse antes que los signos o síntomas clínicos. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con Gilenya hasta que se haya descartado que el paciente la padece. Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La MC puede ser mortal. Por esta razón, es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de MC se confirma, debe iniciarse el tratamiento que corresponda. Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y cánceres relacionados con el VPH en pacientes tratados con el medicamento. Se debe considerar la vacunación frente al VPH antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda realizar las pruebas habituales de diagnóstico precoz del cáncer, incluida la citología vaginal. ♦Edema macular: los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con Gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante este en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento. ♦Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina, y se deben monitorizar periódicamente mientras dure el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su finalización. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (incluidas las transaminasas y la bilirrubina) en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Desde la comercialización del producto, se ha descrito daño hepático clínicamente significativo en pacientes tratados con Gilenya. Los signos de daño hepático, como cifras séricas notablemente elevadas de enzimas hepáticas y bilirrubina total elevada, aparecieron ya a los 10 días de haber administrado la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que precisaron trasplante hepático. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de daño hepático significativo. ♦Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): si se sospecha un SEPR, se debe retirar el tratamiento con Gilenya. ♦Debido a la vida media

prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por Gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya para un paciente concreto justifique claramente los riesgos que este pudiese correr. ♦ Se han descrito casos de carcinoma basocelular (BCC) y otras neoplasias cutáneas (como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel) en los pacientes tratados con Gilenya. Se recomienda la exploración periódica de la piel en todos los pacientes, pero sobre todo en los que presentan factores de riesgo de padecer cáncer cutáneo. Puesto que existe un riesgo de neoplasias cutáneas malignas, se debe advertir a los pacientes tratados con Gilenya que no se expongan a la luz solar sin protección ♦ En los ensayos clínicos o durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos de linfoma (de naturaleza heterogénea), principalmente linfoma no hodgkiniano, incluidos linfomas de linfocitos B y T, así como linfoma de linfocitos T (micosis fungoide). ♦ Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos raros de lesiones tumefactas asociadas a la recaída de la esclerosis múltiple. En caso de recaídas severas, se debe realizar una RM para descartar la presencia de lesiones tumefactas. El médico debe considerar caso por caso la suspensión definitiva del tratamiento con Gilenya teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales. ♦ Se han notificado casos de agudización severa de la enfermedad tras retirar el tratamiento con Gilenya. En general, dichos casos aparecieron en las 12 semanas posteriores a la retirada del tratamiento, pero también se produjeron hasta 24 semanas después de retirarlo e incluso más tarde. Debe tenerse cautela al retirar Gilenya: debe vigilarse a los pacientes por si aparecieran signos o síntomas pertinentes, y debe instaurarse el tratamiento que corresponda.

Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo: durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya, se debe considerar la suspensión definitiva del mismo teniendo en cuenta el balance individual de los beneficios y los riesgos tanto para la madre como para el feto. **Lactancia:** no se recomienda durante la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear: en las mujeres con capacidad de procrear es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento y se recomienda adoptar métodos anticonceptivos eficaces en las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas durante el tratamiento con Gilenya y hasta 2 meses después de su retirada.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$): influenza, sinusitis, cefalea, tos, diarrea, dolor de espalda, enzimas hepáticas elevadas.

Frecuentes (de ≥ 1 a $<10\%$): bronquitis, herpes zóster, tiña versicolor, carcinoma basocelular, linfopenia, leucopenia, mareo, migraña, visión borrosa, bradicardia, hipertensión, disnea, eccema, prurito, astenia, triglicéridos elevados en sangre.

Infrecuentes (de $\geq 0,1$ a $< 1\%$): neumonía, melanoma, crisis epilépticas, incluido estado epiléptico (en el estudio pediátrico, se notificaron casos de convulsiones en el 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0,9% de los tratados con interferón β -1a), edema macular, trombocitopenia.

Raras (de $\geq 0,01$ a $< 0,1\%$): síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Muy raras ($< 0,01\%$): sarcoma de Kaposi.

De frecuencia desconocida: reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento, anemia hemolítica autoinmunitaria. Agudización severa de la enfermedad después de retirar el tratamiento con Gilenya. Náuseas, **daño hepático**, mialgia, artralgia, peso disminuido. Durante el uso comercial del producto se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., el virus de John Cunningham, o JCV, causante de la LMP, **el virus del herpes simple o de la varicela-zóster, que pueden provocar meningitis o encefalitis**), micóticas (p. ej., criptocócicas, que producen meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica). Durante el uso comercial del producto se han descrito casos de infección por el VPH, incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH. Se han observado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea durante el período de observación de seis horas.

Interacciones: ♦ Al comienzo del tratamiento no se recomienda el uso concomitante de betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. ej., la ivabradina o la digoxina). ♦ Se requiere cautela con el uso concomitante de antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides) durante el tratamiento con Gilenya y hasta 2 meses después de la finalización de este. ♦ Se requiere cautela a la hora de sustituir por Gilenya un tratamiento con medicamentos que ejerzan efectos inmunitarios de larga duración, como el natalizumab, la teriflunomida o la mitoxantrona. ♦ No se recomienda el uso concomitante de vacunas de microorganismos atenuados. Otras vacunas podrían ser menos eficaces durante la terapia con Gilenya y hasta 2 meses después de la finalización de esta.

Presentación Comercial: Caja x 28 cápsulas duras.

Registro Sanitario Ecuador: H4210413

Declaración sucinta: Número de referencia: 2020-PSB/GLC-1167-s versión 4.2; Fecha: 9 de diciembre de 2020.