

Gilenya® 0.5 mg Cápsula dura

Composición

Sustancia(s) activa(s)

Fingolimod como clorhidrato de fingolimod.

Excipiente(s)

Cápsulas de 0,5 mg:

Manitol, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, gelatina, goma laca, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, solución de amoníaco al 28%, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro, dimeticona por cápsula.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Cápsulas duras que contienen 0,5 mg de fingolimod (como clorhidrato).

Indicaciones terapéuticas

Gilenya está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años con esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente para reducir la frecuencia de las recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad.

Posología/modo de administración

Grupos generales de pacientes

Dosificación

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

En niños y adolescentes (a partir de 10 años) la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Niños y adolescentes con un peso corporal igual o inferior a 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.
- Niños y adolescentes con un peso corporal superior a 40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

Los niños y adolescentes que recibieron cápsulas de 0,25 mg al inicio del tratamiento deben cambiar a cápsulas de 0,5 mg cuando alcancen un peso corporal estable superior a 40 kg.

Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo previsto.

Para recomendaciones sobre el cambio de pacientes de otros tratamientos modificadores de la enfermedad y de otros agentes inmunosupresores a Gilenya, véase «Advertencias y precauciones: Tratamiento previo con inmunosupresores o tratamientos inmunomoduladores». Debe tenerse en cuenta la duración de la acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos (véase «Advertencias y precauciones: tratamiento previo con inmunosupresores o tratamientos inmunomoduladores»).

Antes del inicio del tratamiento

Evaluación oftalmológica

Se debe realizar un examen oftalmológico del fondo del ojo, incluida la mácula (ver «Advertencias y precauciones»).

Evaluación dermatológica

Se debe realizar un examen dermatológico. Las lesiones cutáneas sospechosas deben ser examinadas inmediatamente (ver «Advertencias y precauciones»).

Inicio del tratamiento

Debe realizarse un ECG a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento y al final de la fase de monitorización de seis horas. Durante al menos 6 horas después de tomar la primera dosis, se deben monitorizar todos los pacientes para detectar signos de bradicardia y trastornos de la conducción auriculoventricular con mediciones cada hora del pulso y la tensión arterial. Debe darse la posibilidad de un

tratamiento cardiológico de urgencia. Se recomienda la monitorización continua del ECG en tiempo real durante estas primeras seis horas tras la administración inicial de Gilenya.

Cuando se cambie la dosis diaria de 0,25 mg a 0,5 mg, se recomienda que la administración de la primera dosis aumentada se controle de la misma forma que para la primera dosis al inicio del tratamiento.

Tras la interrupción del tratamiento, se recomienda la monitorización de la dosis como al inicio del tratamiento (véase «Advertencias y precauciones»).

En determinados pacientes es necesaria una monitorización cardíaca prolongada más allá de las primeras seis horas tras el inicio del tratamiento (véase también «Resumen tabulado: monitorización tras la administración inicial» en esta sección y en «Advertencias y precauciones» más adelante). Además, es responsabilidad del médico tratante decidir hasta qué punto deben controlarse también los signos vitales/el ECG durante las dosis siguientes (véase «Advertencias y precauciones»).

La siguiente tabla resume las medidas de monitorización cardíaca tras la administración inicial de Gilenya (véase también «Advertencias y precauciones»).

Tabla 1. Monitorización tras la administración inicial de Gilenya: resumen tabulado

En todos los pacientes	
Debe monitorizarse durante 6 horas para detectar síntomas de bradicardia y alteraciones de la conducción auriculoventricular como se indica a continuación: Mediciones horarias del pulso y la tensión arterial ECG antes del inicio del tratamiento y después de 6 horas de monitorización Posibilidad de un tratamiento cardiológico de urgencia Se recomienda la monitorización continua (en tiempo real) del ECG.	
En pacientes con anomalías en las primeras 6 horas tras la primera dosis	
Si se producen bradiarritmias sintomáticas	Debe continuar el control del paciente tras la fase de monitorización de 6 horas hasta que los síntomas hayan cedido completamente.
Cuando la frecuencia cardíaca alcanza su valor mínimo 6 horas después de la primera dosis,	La monitorización cardíaca debe prolongarse hasta que se recupere la frecuencia cardíaca, pero como mínimo 2 horas.
Si el ECG muestra alguno de los siguientes hallazgos 6 horas después de la primera dosis: Frecuencia cardíaca <45 latidos por minuto Presencia de un nuevo bloqueo AV de 2.º grado persistente o de un bloqueo AV de grado superior. Intervalo QTc ≥500 ms Si los siguientes hallazgos en el ECG están presentes en cualquier momento durante la fase de monitorización después de la primera dosis: Nueva aparición de bloqueo AV de 3.º Grado	La monitorización cardíaca debe prolongarse al menos durante la noche.
Si se requiere tratamiento farmacológico de los síntomas relacionados con la bradiarritmia durante la primera dosis, el paciente debe permanecer en observación durante la noche en un centro médico. La estrategia de monitorización inicial debe aplicarse al administrar la segunda dosis.	
En pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes	
Gilenya solo debe considerarse para determinados grupos de pacientes si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.	
Para pacientes predispuestos con: Cardiopatía isquémica conocida (incluida la angina de pecho) Insuficiencia congestiva Enfermedad cerebrovascular	Antes de iniciar el tratamiento: Debe consultar a un cardiólogo, determinar la monitorización cardíaca adecuada (al menos durante la noche)

Hipertensión arterial no controlada Apnea del sueño grave no tratada Así como en pacientes con antecedentes de las siguientes enfermedades: Infarto de miocardio Parada cardíaca Síncope recurrente Bradicardia sintomática	
En pacientes bajo tratamiento de ralentización del ritmo cardíaco	
En pacientes que toman Betabloqueantes Antagonistas del calcio (con efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca, como verapamilo o dilitiazem) Otras sustancias que reducen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, ivabradina, digoxina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, pilocarpina)	Antes de iniciar el tratamiento: Debe consultarse a un cardiólogo para comprobar si es posible cambiar el fármaco por una sustancia sin efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca ni efecto retardador de la conducción AV. O bien, si no es posible cambiar la medicación, debe realizarse una monitorización cardíaca adecuada (incluido un ECG continuo) al menos durante la noche.
En pacientes con prolongación del intervalo QT	
En pacientes con: Prolongación significativa del QTc (QTc >470 ms en mujeres, QTc > 450 ms en hombres) antes de iniciar el tratamiento Factores de riesgo adicionales para la aparición de prolongación del QT (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito)	Antes de iniciar el tratamiento: Debe consultarse a un cardiólogo y debe determinarse la monitorización cardíaca adecuada (incluida la monitorización ECG continua al menos durante una noche en un centro médico).

Instrucciones posológicas especiales

Pacientes con disfunción hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), no es necesario ajustar la dosis de Gilenya, pero el tratamiento debe administrarse con precaución (véase «Advertencias y precauciones, Función hepática» y «Farmacocinética»). Gilenya no debe administrarse en casos de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) (véase «Contraindicaciones»).

Pacientes con disfunción renal

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

Solo se dispone de datos clínicos muy limitados sobre los pacientes con esclerosis múltiple mayores de 55 años.

Niños y adolescentes

Aún no se han investigado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en niños menores de 10 años. Gilenya no debe utilizarse en niños menores de 10 años. Solo se dispone de datos limitados en el grupo de edad entre ≥10 y ≤12 años (véase «Eficacia clínica»).

Grupo étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya debido al grupo étnico (véase «Farmacocinética»).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en función del sexo (véase «Farmacocinética»).

Contraindicaciones

- Pacientes con infarto de miocardio, angina de pecho inestable, ictus/TIA, insuficiencia cardíaca descompensada (que requiera tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la NYHA en los seis meses anteriores.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento antiarrítmico con fármacos antiarrítmicos de las clases Ia y III (véanse «Advertencias y precauciones», «Interacciones»).
- Pacientes con bloqueo AV de 2.º Grado del tipo Mobitz II o bloqueo AV de 3.º Grado, o disfunción sinusal si no utilizan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QTc a partir de 500 ms al inicio del estudio (véase «Advertencias y precauciones»).
- Pacientes con un síndrome de inmunodeficiencia existente.
- Pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluidos los que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o están inmunodeprimidos.
- Pacientes con infecciones activas graves o infecciones bacterianas, micóticas o víricas crónicas activas (por ejemplo, hepatitis, tuberculosis).
- Pacientes con enfermedades malignas activas existentes, a excepción de pacientes con carcinoma basocelular de piel.
- Pacientes con insuficiencia hepática/cirrosis hepática moderada y grave (correspondientes a las clases B y C de Child-Pugh).
- Pacientes con edema macular existente.
- Gilenya está contraindicado en pacientes con capacidad de procrear sin métodos anticonceptivos adecuados, así como durante el embarazo y la lactancia.
- Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya provoca una ralentización temporal de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véanse «Reacciones adversas» y «Farmacodinamia»). Tras la primera dosis, la frecuencia cardíaca empieza a disminuir en una hora, alcanzándose el valor más bajo en las primeras 6 horas o, en algunos pacientes, en 24 horas. Por esta razón, debe monitorizarse a todos los pacientes para detectar síntomas de bradicardia durante al menos las primeras 6 horas después de tomar Gilenya por primera vez. En el curso posterior, la frecuencia cardíaca vuelve al valor inicial en el plazo de un mes con tratamiento continuado (véase «Farmacodinámica», subsección «Frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco»). En los pacientes que reciben 0,5 mg de Gilenya, la frecuencia cardíaca disminuye en unos 8 latidos por minuto (/min). En raras ocasiones se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40/min (en adultos) e inferiores a 50/min (en niños y adolescentes) (véase «Reacciones adversas»). Los pacientes que desarrollaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos, pero algunos desarrollaron síntomas de leves a moderados, como hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y dolor torácico, que por lo general se resolvieron en las primeras 24 horas de tratamiento. En caso necesario, la bradicardia puede tratarse con la administración parenteral de atropina o isoprenalina.

El inicio del tratamiento con Gilenya se ha asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular (AV), generalmente en forma de bloqueo AV de primer grado (intervalo PQ prolongado en el electrocardiograma). Menos del 0,2% de los pacientes adultos que recibieron 0,5 mg de Gilenya desarrollaron bloqueo auriculoventricular de 2.º grado, generalmente del tipo Mobitz I (Wenckebach). Las anomalías de la conducción eran en su mayoría transitorias, asintomáticas, no solían requerir tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Desde la comercialización de Gilenya, se han notificado casos individuales de bloqueo AV completo transitorio, de resolución espontánea (véanse «Reacciones adversas» y «Farmacodinámica»).

Medidas de monitorización cardíaca en la administración inicial (véase también «Resumen tabulado en Posología/modo de administración»)

Todos los pacientes deben someterse a un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas. Al inicio del tratamiento con Gilenya, se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar síntomas de bradicardia con mediciones horarias del pulso y la tensión arterial durante un período de 6 horas. Además, se recomienda la monitorización continua (en tiempo real) del ECG durante las primeras seis horas.

Si se producen bradiarritmias sintomáticas después de la primera dosis, deben tomarse las medidas apropiadas y la monitorización del paciente debe continuar más allá de la fase de monitorización de seis horas hasta que los síntomas se hayan remitido completamente.

Si un paciente requiere medicación durante el período de observación tras la primera dosis, deberá permanecer en un centro médico durante la noche para su observación, y tras la administración de la segunda dosis de Gilenya deberá utilizarse la misma estrategia de monitorización que tras la primera dosis.

Si, al final de la fase de monitorización de seis horas tras la primera dosis, la frecuencia cardíaca alcanza el valor más bajo tras la administración de la dosis (lo que sugiere que aún no se ha alcanzado el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón), la monitorización debe prolongarse hasta que la frecuencia cardíaca se haya recuperado, pero al menos dos horas más.

Si se cambia la dosis diaria de 0,25 mg a 0,5 mg en niños y adolescentes, deben tomarse las mismas precauciones que para la dosis inicial.

Además, la monitorización cardíaca prolongada, pero al menos durante la noche, está indicada si se cumple uno de los siguientes criterios:

- Nueva aparición de bloqueo AV de 3.^{er} Grado de nueva aparición en cualquier momento durante la fase de monitorización tras el inicio del tratamiento.
- A las 6 horas del inicio de la terapia, presencia de:
- Frecuencia cardíaca <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en adolescentes y niños a partir de 12 años o <60 latidos por minuto en niños a partir de 10 u 11 años de la frecuencia cardíaca más baja desde el inicio de la monitorización, de forma que aún no se haya producido el efecto farmacodinámico máximo.
- Presencia de un nuevo bloqueo AV de 2.^o grado persistente o de un bloqueo AV de grado superior.
- Intervalo QTc $\geq$ 500 ms

Gilenya solo debe considerarse para determinadas poblaciones de pacientes si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Los pacientes con cardiopatía isquémica conocida (incluida la angina de pecho), antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad cerebrovascular pueden no tolerar bien la bradicardia. Si se está considerando el tratamiento con Gilenya, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar la monitorización cardíaca adecuada (al menos durante la noche). (Véase «Interacciones»).

Debido al riesgo de arritmias cardíacas graves, Gilenya no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de bloqueo sinoauricular, bradicardia sintomática o síncope recurrente.

Dado que la bradicardia significativa puede ser mal tolerada por pacientes con antecedentes de parada cardíaca, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave no tratada, Gilenya no debe utilizarse en estos pacientes.

Para pacientes tratados con betabloqueantes, antagonistas del calcio con efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden reducir la frecuencia cardíaca (por ejemplo, ivabradina, digoxina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, pilocarpina), la experiencia con Gilenya es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también se asocia a una disminución de la frecuencia cardíaca (véase «Bradiarritmia»), el uso simultáneo de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Gilenya puede provocar bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Debido al potencial efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, los pacientes que reciben tratamiento concomitante con dichas sustancias generalmente no deben ser tratados con Gilenya. Si se está considerando el tratamiento con Gilenya, debe consultarse a un cardiólogo para evaluar la posibilidad de cambiar a fármacos sin efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca o efecto retardador de la conducción AV o para determinar las medidas de monitorización óptimas al iniciar el tratamiento. Los pacientes para los que dicho cambio de fármaco no sea una opción deben ser vigilados con monitorización ECG de forma continua al menos durante la noche (véase «Interacciones»).

El efecto sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular puede repetirse al reanudar el tratamiento con Gilenya, dependiendo de la duración de la interrupción del tratamiento y de la duración del tratamiento previo con Gilenya.

Se recomiendan las mismas precauciones que para la primera dosis cuando se interrumpe el tratamiento por:

- uno o más días durante las dos primeras semanas de tratamiento;
- más de siete días durante la tercera y cuarta semana de tratamiento;
- más de dos semanas después del primer mes de tratamiento;
- Si el período de interrupción del tratamiento es más corto que el mencionado anteriormente, el tratamiento debe continuarse según lo previsto con la siguiente dosis.

Intervalo QT

Se observó prolongación del intervalo QT en algunos pacientes expuestos a Gilenya (pacientes individuales con prolongación del QTcF entre 30 y 60 ms, ninguna prolongación del QTcF >60 ms y ningún valor individual de >500 ms). En los estudios clínicos no se examinó a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QTc. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya reduce la frecuencia cardíaca y prolonga el intervalo QT, el tratamiento con Gilenya está contraindicado en pacientes con un intervalo QTc al inicio del estudio igual o superior a 500 ms (véase «Contraindicaciones»).

El uso de Gilenya debe evitarse en la medida de lo posible en los siguientes grupos de pacientes. Si a pesar de todo se está considerando el tratamiento con Gilenya, se debe consultar prioritariamente a un cardiólogo para determinar la monitorización cardíaca adecuada (incluida la monitorización ECG continua al menos durante una noche en un centro médico):

- Pacientes con prolongación significativa del QTc (QTc > 470 ms en mujeres adultas, QTc > 460 ms en niñas, QTc > 450 ms en hombres adultos y en niños) antes de iniciar el tratamiento.
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para la aparición de prolongación del QT (como hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito) (véase «Farmacodinámica» e «Interacciones»).

En pacientes con un intervalo QTc ≥ 500 ms al final de la fase de monitorización de seis horas tras el inicio del tratamiento está indicada una prolongación de la monitorización cardíaca al menos durante la noche (véase «Posología/modo de administración»).

Gilenya no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieran tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Los fármacos antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia, entre otros. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya reduce la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe administrarse junto con dichos medicamentos (véase «Contraindicaciones»).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico central de Gilenya es una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos hasta el 20-30% del valor al inicio del estudio como consecuencia del almacenamiento reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase «Farmacocinética»).

Debido a los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario (véase «Farmacocinética»), puede aumentar el riesgo de infección (incluyendo infecciones oportunistas) (véase «Reacciones adversas»).

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe disponerse de un recuento sanguíneo completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses o tras la interrupción del tratamiento anterior).

Además, se recomienda comprobar el hemograma completo, incluido el recuento diferencial, en el mes 3 y, a partir de entonces, con regularidad, al menos una vez al año, durante el tratamiento y si hay signos de infección. Si se confirma que el recuento total de linfocitos es $<0,1 \times 10^9/l$, debe suspenderse el tratamiento hasta que mejore. Si el recuento total de linfocitos es $<0,2 \times 10^9/l$, el recuento sanguíneo diferencial debe comprobarse minuciosamente al menos cada 3 meses.

Los pacientes con infecciones activas graves o infecciones crónicas activas no deben iniciar el tratamiento con Gilenya (véase «Contraindicaciones») o deben esperar hasta que la infección haya remitido antes de iniciar el tratamiento.

Por lo tanto, deben tomarse inmediatamente las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas en pacientes que desarrollen signos de infección durante el tratamiento, especialmente si se sospecha una infección por virus del grupo del herpes [incluidos herpes simple (HSV) y varicela zoster (VZV)] (véase «Reacciones adversas»). Debido a que la eliminación de fingolimod puede tardar hasta dos meses después del final del tratamiento, la vigilancia de la infección debe continuar durante este período (véase la siguiente subsección: «Interrupción del tratamiento»). Debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario, no deben utilizarse al mismo tiempo tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores. Las decisiones específicas sobre la dosis y la duración del tratamiento con corticosteroides deben tomarse según el criterio clínico. En los estudios clínicos de fase III, un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días dependiendo del protocolo del estudio) aplicado además de fingolimod no produjo un aumento de la frecuencia global de infección en comparación con el placebo. Basándose en estos datos, pueden realizarse ciclos cortos de corticosteroides (hasta 5 días) en combinación con Gilenya (véanse «Reacciones adversas» e «Interacciones»).

Los pacientes que reciben Gilenya deben informar a su médico de cualquier síntoma de infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gilenya y realizar una evaluación de riesgos y beneficios antes de continuar el tratamiento.

Infecciones causadas por virus del grupo del herpes

En ensayos clínicos controlados con placebo, el 9% de los pacientes adultos que tomaron Gilenya desarrollaron una infección por herpes, frente al 7% que tomaron placebo. Desde la autorización de comercialización, se han notificado algunos casos graves, potencialmente mortales, de meningitis/encefalitis causada por los virus de la varicela zóster (VVZ) y del herpes simple (VHS) en cualquier momento del tratamiento con Gilenya. En caso de infecciones potencialmente mortales causadas por virus del grupo del herpes, como encefalitis/meningitis o fallo multiorgánico debido a una infección diseminada, debe interrumpirse el tratamiento con Gilenya e iniciarse inmediatamente el diagnóstico y tratamiento adecuados.

Antes del tratamiento con Gilenya, debe evaluarse la inmunidad de los pacientes frente a la varicela (peste cristal). Se recomienda que los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada médicamente o evidencia de un ciclo completo de vacunación con una vacuna contra la varicela se sometan a una prueba de anticuerpos contra el virus varicela zoster (VVZ) antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. En pacientes con anticuerpos negativos, se recomienda un ciclo completo de inmunización con la vacuna de la varicela antes de iniciar el tratamiento con Gilenya (véase «Reacciones adversas»). El tratamiento con Gilenya solo debe iniciarse un mes después de la vacunación para garantizar que esta sea plenamente eficaz.

Además, desde la autorización de comercialización se han observado casos de sarcoma de Kaposi causado por la infección por el virus del herpes humano de tipo 8 (VHH-8). Los pacientes con síntomas o signos de sarcoma de Kaposi deben ser remitidos rápidamente para una valoración posterior y tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Desde la comercialización, se han documentado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (véase «Reacciones adversas»). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC y puede ser mortal o provocar una discapacidad grave.

La LMP solo puede producirse si existe una infección por el VJC. Si se realiza una prueba del VJC, debe tenerse en cuenta que no se ha investigado la influencia de la linfopenia en la precisión de las pruebas de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod.

También hay que señalar que una prueba negativa de anticuerpos anti-JCV no excluye la posibilidad de una infección posterior por JCV.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se recomienda como referencia una resonancia magnética (generalmente no anterior a 3 meses). Durante los exámenes rutinarios de RM (de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben buscar lesiones que puedan indicar LMP. Las imágenes por resonancia magnética deben considerarse como parte de la estrecha monitorización de los pacientes con mayor riesgo de LMP.

Los médicos deben estar atentos a síntomas como trastornos del habla y de la marcha, así como cambios de comportamiento o hallazgos en la resonancia magnética que indiquen la presencia de LMP.

Si se sospecha una infección por LMP, se debe realizar inmediatamente una resonancia magnética con fines diagnósticos y suspender el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una infección por LMP. Si se confirma la LMP, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Gilenya.

Los hallazgos de la RM que sugieren LMP pueden ser visibles antes de la aparición de signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LPM diagnosticados sobre la base de hallazgos de RM y detección de ADN del VJC en LCR en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LPM en pacientes tratados con fármacos para la EM asociados a un riesgo de LPM, incluido Gilenya.

Los casos de LMP se produjeron sin tratamiento previo con natalizumab tras un período de tratamiento aproximado de 2-3 años. El riesgo estimado parece aumentar con el tiempo tras la exposición acumulada, pero no se conoce una correlación exacta con la duración del tratamiento. Además, hubo casos de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab (natalizumab está asociado a un mayor riesgo de LMP).

La tasa de incidencia de la LMP parece ser mayor en los pacientes de Japón; actualmente se desconocen las razones.

Se han notificado casos del síndrome de reconstitución inmunitaria inflamatoria (ingl.: Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) en pacientes tratados con moduladores de los receptores de S1P, incluido fingolimod, que desarrollaron LMP y posteriormente interrumpieron el tratamiento. El IRIS se manifiesta en un

deterioro clínico potencialmente rápido del estado del paciente, puede conducir a complicaciones neurológicas graves o a la muerte y suele ir acompañado de cambios característicos en la resonancia magnética. La aparición del IRIS en pacientes con LMP solía producirse unos meses después de la interrupción del modulador del receptor de S1P. Los IRIS deben monitorizarse y la inflamación asociada debe tratarse adecuadamente.

Infecciones criptocócicas

Se han notificado casos de infecciones criptocócicas, incluida meningitis criptocócica, desde la comercialización (véase «Reacciones adversas»). La mayoría de los casos se produjeron tras 2-3 años de tratamiento. Sin embargo, no se conoce una correlación exacta con la duración del tratamiento. La meningitis criptocócica puede ser mortal. Por esta razón, los pacientes con síntomas y signos compatibles con meningitis criptocócica (dolor de cabeza acompañado de rigidez de nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión) deben ser evaluados rápidamente para el diagnóstico. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Infecciones por el virus del papiloma humano

Se han notificado infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluidos papilomas, displasias, verrugas y cánceres relacionados con el VPH, en pacientes tratados con Gilenya desde la comercialización (véase «Reacciones adversas»). Debido a las propiedades inmunosupresoras del fingolimod, debe considerarse la vacunación contra el VPH antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. El cribado del cáncer, incluida la prueba de Papanicolaou, se recomienda de acuerdo con la norma asistencial.

Vacunación

Mientras esté tomando Gilenya y hasta dos meses después de interrumpir el tratamiento, la eficacia de las vacunas puede verse limitada (véase subsección siguiente: «Interrupción del tratamiento»). Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas durante los dos primeros meses tras la interrupción del tratamiento con Gilenya.

Consulte también la subsección «Niños y adolescentes» para obtener información sobre niños y jóvenes.

Edema macular

Se notificó edema macular (véase «Reacciones adversas») con o sin síntomas visuales en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, principalmente en los 3-4 primeros meses de tratamiento. Debe realizarse un examen oftalmológico con evaluación del fondo del ojo, incluida la mácula, antes de iniciar el tratamiento con Gilenya y 3-4 meses después. El neurólogo tratante debe realizar un examen de agudeza visual cada 6 meses. Si los pacientes se quejan de alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Gilenya, debe realizarse un examen de la parte posterior del ojo, incluida la mácula. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o uveítis y los pacientes con antecedentes de edema macular deben someterse a exámenes oftalmológicos periódicos durante su tratamiento con Gilenya (véase «Contraindicaciones»).

Función hepática

Durante el tratamiento con fingolimod se produjo un aumento de los valores hepáticos, en particular de las alanina-aminotransaminasas (ALT), pero también de la gamma-glutamyltransferasa (γGT) y la aspartato-transaminasa (AST). Por ejemplo, en ensayos clínicos en pacientes adultos con EM, el 8% (placebo 1,9%) experimentó un aumento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal (LSE). En los ensayos clínicos con fingolimod se produjo un aumento de más de 5 veces el LSE en el 1,8% (placebo: 0,9%). En estos casos se interrumpió el tratamiento. En la reexposición a fingolimod, volvieron a observarse niveles elevados de transaminasas hepáticas en algunos pacientes, lo que sugiere una relación causal con el fingolimod. También se han observado daños hepáticos clínicamente significativos en pacientes tratados con Gilenya desde la comercialización. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda en los que fue necesario un trasplante de hígado (véase «Reacciones adversas»). Los signos de lesión hepática, incluidas transaminasas séricas marcadamente elevadas y bilirrubina total elevada, ocurrieron en algunos casos tan pronto como 10 días después de la primera dosis, pero también se han notificado después de un uso prolongado.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, los niveles de transaminasas y bilirrubina deben haberse determinado como máximo 6 meses antes. Durante el tratamiento y hasta dos meses después de la interrupción de Gilenya, están indicados los controles periódicos, incluso en ausencia de evidencia clínica de daño hepático: Tras iniciar el tratamiento con Gilenya, deben realizarse pruebas de la función hepática al cabo de 1, 3, 6, 9 y

12 meses; en el curso posterior, deben realizarse pruebas de la función hepática periódicamente hasta e incluyendo 2 meses después de finalizar el tratamiento, incluso en ausencia de síntomas clínicos.

Si se produce un aumento significativo de las transaminasas hepáticas sin síntomas clínicos acompañantes de más de 3 veces, pero menos de 5 veces del límite superior normal (LSE) y SIN elevación acompañante de la bilirrubina, están indicadas pruebas de química hepática de laboratorio más frecuentes que incluyan bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina (FA) para detectar un aumento adicional. También deben aclararse las causas alternativas del daño hepático. Si las transaminasas aumentan hasta al menos 5 veces el valor de referencia o si aumentan hasta 3 veces el valor de referencia con un aumento concomitante de la bilirrubina, debe interrumpirse inicialmente el tratamiento con Gilenya y debe llevarse a cabo un estrecho control de laboratorio de los valores hepáticos.

Tras la normalización de los valores hepáticos, el tratamiento solo debe reanudarse tras un cuidadoso análisis de riesgos y beneficios, por ejemplo, si se ha demostrado una etiología alternativa plausible para los signos y síntomas de daño hepático.

También se debe monitorizar clínicamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de daño hepático. En pacientes con síntomas que puedan indicar daño hepático, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, molestias en la parte superior derecha del abdomen, fatiga nueva o que empeora, problemas de concentración, anorexia o ictericia y/u orina de color oscuro, deben determinarse inmediatamente las enzimas hepáticas y la bilirrubina. El tratamiento con Gilenya debe interrumpirse si se confirma un daño hepático significativo y solo reanudarse si se confirma una etiología alternativa plausible del daño hepático. Aunque no se dispone de datos que demuestren que los pacientes con daño hepático preexistente presenten un mayor riesgo de aumento de los valores de la función hepática al tomar Gilenya, debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática grave. Las pruebas hepáticas deben realizarse periódicamente hasta 2 meses después del final del tratamiento, incluso en ausencia de síntomas clínicos. Debe evitarse la ingesta adicional de fármacos/sustancias potencialmente tóxicas para el hígado (incluidas las bebidas alcohólicas). Debe evitarse el tratamiento con Gilenya en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática (clases B y C de Child-Pugh). Asimismo, los pacientes con una infección aguda o crónicamente activa por hepatitis B no deben recibir tratamiento, ya que existe el riesgo de exacerbación de la enfermedad hepática vírica (véase también «Contraindicaciones»).

Tensión arterial

En estudios clínicos en EM, los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod mostraron un aumento medio de la tensión arterial sistólica de aproximadamente 3 mmHg y de aproximadamente 1 mmHg en la tensión diastólica, que se observó por primera vez aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento y persistió durante el mismo. Durante el tratamiento con Gilenya debe controlarse regularmente la tensión arterial.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

En estudios clínicos y durante la vigilancia desde la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en adultos en relación con la dosis de 0,5 mg (véase «Reacciones adversas»). Los síntomas notificados incluyeron la aparición repentina de cefalea intensa, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden derivar en un ictus isquémico o una hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar daños neurológicos crónicos. Si se sospecha de PRES, Gilenya no debe seguir utilizándose.

Función pulmonar

Ya en el primer mes tras el inicio del tratamiento con Gilenya se observó una reducción dependiente de la dosis de los valores de VEF₁ y DLCO (capacidad de difusión), permaneciendo los valores reducidos de forma estable a partir de entonces. Tras 24 meses de tratamiento, la reducción del VEF₁ esperado como porcentaje de los valores al inicio del estudio fue del 2,7% para 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% para placebo. Para la DLCO, las reducciones en comparación con el valor al inicio del estudio tras 24 meses de tratamiento fueron del 3,3% para 0,5 mg de fingolimod y del 2,7% para placebo. Los cambios en el VEF₁ parecen reversibles tras la interrupción del tratamiento. Solo existen datos limitados sobre la reversibilidad del cambio de la DLCO tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados con pacientes con EM, se produjo disnea en un 5% con 0,5 mg de fingolimod y en un 4% con placebo. Algunos pacientes interrumpieron el tratamiento con Gilenya debido a disnea inexplicable en los estudios de extensión (no controlados). Gilenya no se ha estudiado en pacientes con EM con función pulmonar alterada. Si aparecen síntomas que indiquen un trastorno neumológico, debe realizarse un examen especializado (incluidos espirometría y determinación de la DLCO).

Neoplasias malignas cutáneas

Se han notificado casos de carcinoma basocelular (CBC) y otras neoplasias cutáneas como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Gilenya (véase «Reacciones adversas»).

Todos los pacientes, especialmente los que tienen, pero también los que no tienen un riesgo aumentado de neoplasia maligna cutánea, deben someterse a exámenes dermatológicos periódicos antes de iniciar el tratamiento con Gilenya y durante el curso de este. Las lesiones cutáneas sospechosas deben ser examinadas inmediatamente.

Dado que existe un riesgo potencial de neoplasia cutánea maligna, debe advertirse a los pacientes tratados con Gilenya que no se expongan sin protección a la luz solar. Estos pacientes no deben recibir fototerapia simultánea con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas

En general, los pacientes que reciben inmunosupresores tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias malignas. Se han notificado casos de linfoma en ensayos clínicos y desde la comercialización. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, principalmente linfomas no hodgkinianos, incluidos linfomas de linfocitos B y de linfocitos T. Asimismo, se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide) (véase «Reacciones adversas»).

Cambio del recuento de linfocitos

Sobre la base del mecanismo de acción, 0,5 mg de Gilenya producen una reducción reversible del recuento de linfocitos en un 70% del valor en estado estacionario. Deben realizarse controles periódicos del hemograma.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de Gilenya después de cambiar de teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Gilenya.

Al cambiar de otros tratamientos modificadores de la enfermedad, debe tenerse en cuenta la semivida de eliminación y el modo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmunitario aditivo y, al mismo tiempo, reducir el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe disponerse de un hemograma reciente (es decir, tras la interrupción del tratamiento anterior) para asegurarse de que se ha resuelto cualquier efecto inmunitario (es decir, citopenia).

Interferón beta, acetato de glatiramero o dimetilfumarato

Por lo general, Gilenya puede iniciarse inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón beta, acetato de glatiramero o dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Debido a la larga semivida de eliminación de natalizumab o teriflunomida, debe tenerse precaución al cambiar pacientes de estas terapias a Gilenya con respecto a posibles efectos inmunitarios aditivos. Se recomienda que el momento de iniciar la terapia con Gilenya se determine caso por caso tras una cuidadosa evaluación.

La eliminación de natalizumab suele tardar hasta 2-3 meses tras su interrupción.

La teriflunomida también se excreta lentamente del plasma. Sin un proceso de eliminación acelerado, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de varios meses a 2 años. En la información del producto de teriflunomida se describe un procedimiento de eliminación acelerada.

Alemtuzumab

Debido a las características y duración del efecto inmunosupresor de alemtuzumab descritas en la información para profesionales de la salud, no se recomienda iniciar el tratamiento con Gilenya después de alemtuzumab a menos que los beneficios del tratamiento con Gilenya superen claramente los riesgos para el paciente individual.

Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) tras la interrupción de Gilenya

Desde la comercialización, se notificaron casos de exacerbación grave de la enfermedad con recaídas a veces fulminantes tras la interrupción de Gilenya. Esto se ha observado normalmente en las 12 semanas siguientes a la interrupción de Gilenya, pero también se ha notificado hasta 24 semanas después de la interrupción de Gilenya y más allá. Por lo tanto, se debe tener precaución al interrumpir el tratamiento con Gilenya (véase más adelante «Interrupción del tratamiento»). Tras la interrupción de Gilenya, los pacientes deben ser monitorizados

para detectar signos y síntomas de aumento de la actividad de la enfermedad. En caso necesario, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Monitorizar a los pacientes con LMP por la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (PML-IRIS) tras la interrupción de Gilenya (véase la advertencia «Leucoencefalopatía multifocal progresiva»).

Lesiones tumorales

Desde la comercialización, se notificaron raros casos de lesiones tumorales asociadas a recidivas de EM. En las recidivas graves, debe realizarse una RMN para descartar lesiones tumorales. La interrupción del tratamiento con Gilenya debe ser considerada por el médico caso por caso, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos para el paciente afectado.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Gilenya, hay que tener en cuenta que fingolimod permanece en la sangre hasta dos meses después de la última dosis y tiene efectos farmacodinámicos como la reducción de los niveles de linfocitos. Los valores de linfocitos suelen volver al rango normal en 1-2 meses tras finalizar el tratamiento (véase «Farmacocinética»). La monitorización de las infecciones también debe continuar durante un máximo de 2 meses y los pacientes deben seguir informando de los signos de infección durante este período. Si se inician otros tratamientos durante este período, habrá una exposición simultánea a fingolimod. El uso de inmunosupresores poco después de la interrupción de Gilenya puede provocar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario, por lo que se recomienda precaución (véase también «Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) tras la interrupción de Gilenya»). La monitorización de las transaminasas y la bilirrubina debe continuar hasta 2 meses después de la interrupción de Gilenya.

Niños y adolescentes (a partir de 10 años)

El perfil de seguridad en niños y adolescentes es comparable al de los adultos, por lo que las advertencias y precauciones para adultos también se aplican a niños y adolescentes. Cuando se prescriba Gilenya a niños y adolescentes debe prestarse especial atención a lo siguiente:

- Deben tomarse medidas de precaución al administrar la primera dosis (véase «Bradiarritmia»). También se recomiendan las mismas precauciones que para la primera dosis cuando los pacientes pasan de la dosis diaria de 0,25 mg a la dosis diaria de 0,5 mg.
- En el estudio pediátrico controlado D2311, se notificaron con mayor frecuencia convulsiones, ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión en los pacientes tratados con fingolimod que en los tratados con interferón beta-1a. Por lo tanto, se requiere especial precaución en este subgrupo de pacientes (véase «Niños y adolescentes» en «Reacciones adversas»).
- *Se observaron ligeros aumentos aislados de los niveles de bilirrubina en niños y adolescentes que recibían Gilenya.*
- Se recomienda que el tratamiento con Gilenya no se inicie en niños y adolescentes hasta que se hayan *completado* todas las vacunaciones programadas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes.
- Solo se dispone de datos muy limitados para su uso en niños de 10 a 12 años, niños que pesen menos de 40 kg o niños en el estadio de Tanner <2 (véase «Reacciones adversas» y «Eficacia clínica»). Debido a los resultados muy limitados del estudio clínico, se requiere especial precaución en estos subgrupos de niños y adolescentes.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

Niños y adolescentes (menores de 10 años)

Aún no se han investigado la seguridad ni la eficacia en pacientes de 10 años. Por lo tanto, Gilenya no debe utilizarse en niños menores de 10 años.

Embarazo, mujeres con capacidad de procrear, riesgo para el feto y la anticoncepción

Gilenya está contraindicado durante el embarazo, en mujeres con capacidad de procrear sin métodos anticonceptivos adecuados y durante la lactancia (véase «Contraindicaciones»). Debido al riesgo potencialmente elevado para el feto, debe realizarse una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, que debe ser negativa. Debe haber asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos nocivos para el feto en relación con el tratamiento. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Gilenya y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 2 meses siguientes a la finalización de este. (Véase «Contraindicaciones»,

«Embarazo/lactancia» y la sección anterior: «Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) tras la interrupción de Gilenya»).

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Fingolimod se degrada principalmente por el citocromo P450-4F2 (CYP4F2) y posiblemente por otras isoenzimas CYP4F. Los estudios *in vitro* en hepatocitos demostraron que el CYP3A4 puede contribuir al metabolismo del fingolimod si el CYP3A4 está fuertemente estimulado.

Potencial de fingolimod y fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de fármacos administrados concomitantemente:

Los estudios de inhibición *in vitro* con microsomas hepáticos humanos agrupados y ciertos sustratos de sondas metabólicas mostraron que fingolimod y el fosfato de fingolimod apenas o nada inhiben la actividad de las enzimas CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, o CYP4A9/11 (sólo fingolimod)). o en absoluto. Por lo tanto, es poco probable que fingolimod y el fosfato de fingolimod reduzcan la depuración de sustancias activas que se metabolizan principalmente por las isoenzimas CYP más importantes.

Potencial de fingolimod y del fosfato de fingolimod para estimular su propio metabolismo y/o el metabolismo de fármacos administrados concomitantemente:

Se evaluó el potencial de fingolimod para estimular el ARNm de CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y ABCB1 (gpP) humanos y la actividad de CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. Fingolimod no estimuló el ARNm ni la actividad de las diversas enzimas CYP450 y ABCB1 en comparación con el vehículo control. Por lo tanto, no se espera que, a concentraciones terapéuticas, fingolimod produzca una inducción clínicamente relevante de las enzimas probadas CYP450 o de ABCB1 (gpP). Los experimentos *in vitro* no mostraron indicios de inducción del CYP por fosfato de fingolimod.

Potencial de fingolimod y fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de fármacos administrados concomitantemente:

Sobre la base de los datos *in vitro*, no se espera que ni fingolimod ni el fosfato del fingolimod inhiban la captación de fármacos y/o de productos biológicos administrados concomitantemente y transportados por transportadores organoaniónicos (OATP1B1, OATP1B3) o polipéptidos cotransportadores de taurocolato de sodio (NTCP). En consecuencia, se supone que a concentraciones terapéuticas tampoco hay inhibición de la salida de fármacos ni/o de agentes biológicos aplicados simultáneamente que sean transportados por la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) o la MRP2 (proteína de multirresistencia farmacológica 2, por sus siglas en inglés) o expulsados hacia el exterior a través de la glicoproteína P (gpP).

Anticonceptivos orales

El uso concomitante de 0,5 mg/día de fingolimod y anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no produjo ningún cambio en la exposición a los anticonceptivos orales. La exposición al fingolimod y al fosfato de fingolimod fue coherente con los valores medidos en estudios anteriores. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no se espera un efecto de fingolimod al exponerlo a estas sustancias.

Ciclosporina

La farmacocinética de una dosis única de fingolimod no se modificó en estado estacionario cuando se administró concomitantemente con ciclosporina. Por el contrario, la aplicación de una o más dosis (28 días) de fingolimod no produjo cambios en la farmacocinética de la ciclosporina en estado estacionario. Estos datos indican que fingolimod no reduce ni aumenta la depuración de los fármacos que se eliminan principalmente a través de CYP3A4 y que es poco probable que la inhibición de CYP3A4 reduzca la depuración de fingolimod. La fuerte inhibición de las moléculas transportadoras gpP, MRP2 y OATP1B1 OATP-C no influye en la disposición de fingolimod.

Ketoconazol

El uso concomitante de ketoconazol en dosis de 200 mg dos veces al día en estado estacionario y una dosis única de fingolimod de 5 mg produjo un aumento del valor AUC de fingolimod y del fosfato de fingolimod (aumento de 1,7 veces) debido a la inhibición del CYP4F2.

Isoproterenol, atropina, atenolol y diltiazem

No se observaron cambios con la administración simultánea de una dosis única de fingolimod y del fosfato de fingolimod e isoproterenol o atropina. En consecuencia, la farmacocinética de dosis únicas de fingolimod y fosfato de fingolimod y la farmacocinética en estado estacionario de atenolol y diltiazem permanecieron inalteradas cuando estos dos últimos fármacos se utilizaron concomitantemente con fingolimod.

Carbamazepina

El uso concomitante de carbamazepina en dosis de 600 mg dos veces al día en estado estacionario y una dosis única de fingolimod de 2 mg dio lugar a un efecto débil sobre los valores del AUC de fingolimod y del fosfato de fingolimod (una disminución de aproximadamente el 40% para ambos), lo que sugiere que el uso concomitante de carbamazepina puede reducir la eficacia de fingolimod.

Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, como rifampicina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, efavirenz y hierba de san Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de su metabolito en una medida al menos comparable y, si se toman concomitantemente, disminuir la eficacia de fingolimod en consecuencia.

Pruebas de laboratorio

Dado que fingolimod reduce el número de linfocitos en la sangre por redistribución a órganos linfoides secundarios, los recuentos de linfocitos en sangre periférica no pueden utilizarse para evaluar el estado del subgrupo linfocitario de un paciente tratado con Gilenya.

Las pruebas de laboratorio que requieren células mononucleares circulantes requieren mayores volúmenes de sangre debido a la reducción del número de linfocitos en el torrente sanguíneo.

Interacciones farmacodinámicas

Debe evitarse el uso concomitante de tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario (véase «Advertencias y precauciones»). Las decisiones específicas sobre la dosis y la duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en la estimación clínica. En los estudios clínicos de fase III, un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días dependiendo del protocolo del estudio) aplicado además de fingolimod no produjo un aumento de la frecuencia global de infección en comparación con el placebo (véase «Advertencias y precauciones» y «Reacciones adversas»).

Se recomienda precaución al cambiar pacientes de tratamientos de acción prolongada con efectos inmunitarios como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona a Gilenya (véase «Advertencias y precauciones, Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores»).

Si fingolimod se utiliza junto con atenolol, se produce una ralentización adicional de la frecuencia cardíaca del 15% tras iniciar el tratamiento con fingolimod. Este efecto no se observa con el diltiazem.

Los pacientes que reciben betabloqueantes, antagonistas del calcio con efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden ralentizar la frecuencia cardíaca (por ejemplo, ivabradina, digoxina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, pilocarpina) no deben ser tratados con Gilenya debido al efecto potencialmente aditivo sobre la frecuencia cardíaca. Si se está considerando el tratamiento con Gilenya, se debe consultar a un cardiólogo para cambiar a fármacos sin efecto ralentizador de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento. Los pacientes a los que no se les pueda cambiar deben ser monitorizados con un ECG continuo al menos durante la noche (ver «Advertencias y precauciones» y «Posología/modo de administración»). Gilenya está contraindicado cuando se toman antiarrítmicos de las clases Ia o III (véase «Contraindicaciones»).

La eficacia de las vacunas puede verse limitada durante y hasta dos meses después del tratamiento con Gilenya. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección, por lo que debe evitarse durante el tratamiento con Gilenya y hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento con Gilenya. (Véase «Reacciones adversas» y «Advertencias y precauciones»).

Efecto de Gilenya sobre otros medicamentos

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

Un estudio farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no mostró pruebas de un efecto significativo de fluoxetina y paroxetina (inhibidores potentes del CYP2D6) en las concentraciones de fingolimod o fosfato de fingolimod. La administración de carbamazepina reduce la concentración de fosfato de fingolimod en menos del 30%. Además, las siguientes sustancias frecuentemente prescritas no tuvieron ningún

efecto clínicamente relevante ($\leq 20\%$) sobre las concentraciones de fingolimod o del fosfato de fingolimod: Baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticosteroides y anticonceptivos orales.

Embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de procrear / anticonceptivos para mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres con capacidad de procrear sin métodos anticonceptivos adecuados (véase «Contraindicaciones»). Por lo tanto, las mujeres con capacidad de procrear deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Debe proporcionarse información sobre las consecuencias potencialmente graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Gilenya. Dado que la eliminación de Gilenya del organismo tarda aproximadamente 2 meses tras la interrupción del tratamiento (véase «Advertencias y precauciones»), el riesgo potencial para el feto puede persistir. Por lo tanto, durante este período deben mantenerse los métodos anticonceptivos (véase «Contraindicaciones»).

Si se interrumpe el tratamiento con Gilenya debido a un embarazo o a un embarazo planeado, véanse las secciones («Advertencias y precauciones», subsecciones «Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) tras la interrupción de Gilenya» e «Interrupción del tratamiento»).

Embarazo

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (véase «Contraindicaciones»). Si una mujer se queda embarazada mientras toma Gilenya, debe interrumpirse su uso. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida pérdida fetal y defectos orgánicos, es decir, tronco arterial persistente y defecto septal ventricular (véase «Datos preclínicos»). Además, se sabe que el receptor sobre el que influye fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) interviene en la vascularización durante la embriogénesis. Actualmente, se desconoce si se producen malformaciones cardiovasculares en los seres humanos.

No existen estudios adecuados y bien controlados con fingolimod en mujeres embarazadas.

Los datos disponibles para uso humano (datos desde la comercialización e información del registro de embarazos) indican que el uso de Gilenya está asociada a un aumento de la prevalencia de malformaciones congénitas graves en comparación con la población general. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y se recomienda el uso de un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer se queda embarazada mientras toma Gilenya, debe interrumpir el tratamiento con Gilenya. Debe informarse a las pacientes sobre los efectos nocivos para el feto y debe realizarse un examen médico de seguimiento (por ejemplo, ecografía). También debe tenerse en cuenta la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad si las pacientes interrumpen el tratamiento con Gilenya debido a un embarazo o a un embarazo planificado. Los pacientes afectados deben pedir consejo al médico que les trata sobre posibles tratamientos alternativos (véase «Precauciones y advertencias»).

Los datos de los registros de embarazos de Canadá, los países de la UE y Sudamérica muestran hasta ahora que el riesgo de defectos congénitos en la población con EM es similar al de la población general. Según los datos de un registro de embarazos de EE. UU., el riesgo de abortos espontáneos y mortinatos parece ser comparable en la población con EM y en la población general.

En más de 600 embarazos prospectivos con nacidos vivos, mortinatos o abortos debidos a anomalías fetales como resultado de la exposición materna a fingolimod durante el embarazo notificados tras la comercialización, la proporción de malformaciones congénitas graves fue de aproximadamente el 5%. La prevalencia de malformaciones congénitas graves en la población general es del 2% al 4%. El patrón de malformaciones notificado en relación con Gilenya es comparable al de la población general. Las malformaciones congénitas graves más frecuentes son:

- Cardiopatías congénitas como defectos septales auriculares y ventriculares, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías del sistema musculoesquelético

No existen pruebas de acumulación de defectos congénitos específicos con Gilenya.

Trabajo de parto y parto

No se dispone de datos sobre los efectos de fingolimod en el parto.

Lactancia

Fingolimod está contraindicado durante la lactancia (véase «Contraindicaciones»). Fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se dispone de datos sobre los efectos de Gilenya en lactantes o en la producción de leche. Dado que muchas sustancias activas pasan a la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves al medicamento en lactantes como consecuencia de la exposición a fingolimod, las mujeres tratadas con Gilenya no deben dar el pecho.

Prueba de embarazo

Las mujeres con capacidad de procrear deben comprobar si están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Gilenya.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican que fingolimod esté asociado a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (véase «Datos preclínicos»).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gilenya tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

La población utilizada para caracterizar el perfil de seguridad de Gilenya procedía de dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo y un ensayo clínico de fase III controlado activo en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Incluye un total de 2 431 pacientes adultos tratados con Gilenya (dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años en 854 pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (grupo placebo: 418 pacientes adultos). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en 728 pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios, las reacciones adversas más graves al utilizar la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio tras el inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) tras la administración de la dosis de 0,5 mg fueron cefalea, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. El evento adverso más frecuente que se produjo con una incidencia superior al 1% con la administración de 0,5 mg de Gilenya y que condujo a la interrupción del tratamiento fue la elevación de ALT (2,2%).

Las reacciones adversas en el estudio D2302 (TRANSFORMS), un estudio controlado activo de 1 año de duración en el que 849 pacientes adultos con esclerosis múltiple fueron tratados con fingolimod o con el fármaco de comparación interferón beta-1a, fueron en general similares a las de los estudios controlados con placebo, teniendo en cuenta la diferente duración del estudio.

Frecuencia de reacciones adversas de los datos combinados de los dos estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definieron del siguiente modo: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *infrecuentes* ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), «*muy raras*» ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones víricas de tipo gripal (11%, placebo: 8%), sinusitis (11%, placebo: 8%).

Frecuentes: Bronquitis, herpes zoster, tiña versicolor.

Infrecuentes: Neumonía.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuentes: Basalioma (o carcinoma basocelular).

Infrecuentes: Melanoma maligno.

Raros: Linfoma, carcinoma de células escamosas.

Muy raros: sarcoma de Kaposi.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia, linfocitopenia.

Infrecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión.

Infrecuentes: Estados de ánimo depresivos.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea (25%, placebo: 23%).

Frecuentes: Mareos, migraña.

Infrecuentes: Convulsiones.

Raros: Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)*.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa.

Infrecuentes: Edema macular.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia, bloqueo auriculoventricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos (12%, placebo: 11%).

Frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea (13%, placebo: 10%).

Enfermedades de hígado o de riñón

Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (aumento de ALT, GGT, AST) (15%, placebo: 4%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eccema, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda (10%, placebo: 9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de los triglicéridos en sangre.

* No notificado en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en la incidencia en los aproximadamente 10 000 pacientes de fingolimod en todos los ensayos clínicos.

Reacciones adversas desde la comercialización

Infecciones e infestaciones

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Infecciones criptocócicas (incluida la meningitis criptocócica).

Infecciones que incluyen meningitis/encefalitis causadas por virus del grupo del herpes (particularmente, el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus del herpes simple (VHS)).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Carcinoma de células de Merkel.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento, anemia hemolítica autoinmune.

Trastornos del sistema nervioso

Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción de Gilenya (véase «Advertencias y precauciones»).

Trastornos gastrointestinales

Náuseas.

Enfermedades de hígado o de riñón

Daño hepático hasta insuficiencia hepática que requiere trasplante.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Mialgia, artralgia.

Exploraciones complementarias

Pérdida de peso.

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En ensayos clínicos en esclerosis múltiple (EM), la incidencia global de infecciones (65,1%) fue similar con la dosis de 0,5 mg en comparación con el placebo. Sin embargo, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se produjeron infecciones graves con una frecuencia del 1,6% en el grupo tratado con 0,5 mg de fingolimod y con una frecuencia del 1,4% en el grupo placebo.

En los estudios clínicos de fase III, un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días dependiendo de los protocolos del estudio) utilizado además de fingolimod no produjo un aumento de la frecuencia global de infecciones en comparación con el placebo (véase «Advertencias y precauciones» e «Interacciones»).

Se han notificado infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), incluidos papilomas, displasia, verrugas y cánceres relacionados con el VPH, durante el tratamiento después de la comercialización con Gilenya (véase «Advertencias y precauciones»).

Desde la comercialización, se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas, algunos de ellos mortales. Además de infecciones víricas (por ejemplo, LMP causada por el virus JC, meningitis/encefalitis causada por virus del grupo herpes (especialmente virus herpes simple (VHS) y virus varicela zoster (VVZ), sarcoma de Kaposi causado por el virus herpes humano tipo 8 (VHH8)), se han notificado infecciones micóticas (por ejemplo, meningitis/encefalitis causada por criptococos) y bacterianas (por ejemplo, micobacterias atípicas) (véase «Advertencias y precauciones»). (Por ejemplo, meningitis/encefalitis causada por criptococos) e infecciones bacterianas (por ejemplo, micobacterias atípicas) (véase «Advertencias y precauciones»).

Edema macular

En los ensayos clínicos, se produjo edema macular en el 0,5% de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de Gilenya de 0,5 mg y en el 1,1% de los pacientes que recibieron la dosis superior de 1,25 mg.

En los ensayos clínicos, la mayoría de los casos de esclerosis múltiple se produjeron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o agudeza visual reducida, pero otros eran asintomáticos y el diagnóstico se realizó como parte del examen oftalmológico rutinario. En general, el edema macular mejoró o se resolvió espontáneamente tras la interrupción de la medicación. No se investigó el riesgo de recurrencia tras la reanudación del tratamiento.

La incidencia del edema macular es mayor en los pacientes con EM con antecedentes de uveítis (alrededor del 20% con antecedentes de uveítis frente al 0,6% sin antecedentes de uveítis).

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una ralentización transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véase «Posología/modo de administración», «Advertencias y precauciones» y «Farmacodinámica»).

En estudios clínicos en esclerosis múltiple, la ralentización media máxima de la frecuencia cardíaca alcanzó un máximo dentro de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, con una ralentización media de la frecuencia cardíaca de 8 latidos por minuto tras la administración de 0,5 mg de Gilenya. Después de la

segunda dosis, puede producirse una nueva ralentización más débil. Las frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos/minuto fueron poco frecuentes en pacientes que recibieron Gilenya 0,5 mg. Durante el primer mes de dosificación constante, la frecuencia cardíaca volvió al valor inicial.

En los ensayos clínicos, se produjo un bloqueo AV de primer grado (intervalo PQ prolongado en el electrocardiograma) tras el inicio del tratamiento en el 4,7% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de Gilenya, en el 2,8% de los pacientes que recibieron interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo placebo. Se observó bloqueo AV de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes tratados con 0,5 mg de Gilenya. Después de la comercialización, se notificaron casos aislados de bloqueo AV completo transitorio, de resolución espontánea, durante el período de observación de seis horas tras la administración de Gilenya. Las anomalías de conducción observadas en los estudios clínicos y durante el uso desde la comercialización fueron generalmente transitorias, asintomáticas y se resolvieron a las 24 horas de iniciar el tratamiento. En la mayoría de los pacientes no fue necesaria ninguna intervención médica, pero un paciente que recibió la dosis de 0,5 mg en el ensayo clínico recibió tratamiento con isoprenalina por bloqueo auriculoventricular del tipo Mobitz I de 2.º grado asintomático.

Después de la comercialización, se observaron casos aislados de eventos de aparición tardía (en 24 horas) tras la primera dosis, incluida asistolia transitoria y muerte de causa indeterminada. La evaluación final de estos casos se vio dificultada por la medicación concomitante y/o enfermedades previas. La relación causal entre estos eventos y Gilenya no está clara.

Tensión arterial

En estudios clínicos en esclerosis múltiple, 0,5 mg de Gilenya se asoció a un ligero aumento de la tensión arterial media en una media de 1 mmHg, que se observó aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento y persistió con el tratamiento continuado. Se observó hipertensión en el 6,5% de los pacientes tratados con 0,5 mg de Gilenya y en el 3,3% de los pacientes del grupo placebo.

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya, se detectaron niveles elevados de enzimas hepáticas, principalmente de alanina aminotransaminasa (ALT). En estudios clínicos en esclerosis múltiple, el 8,0% y el 1,8% de los pacientes tratados con 0,5 mg de Gilenya desarrollaron un aumento asintomático de los niveles séricos de ALT de al menos 3 veces y 5 veces el límite superior normal (LSE), respectivamente, en la mayoría de los casos en un plazo de 6-9 meses. Tras la interrupción de Gilenya, el nivel sérico de ALT volvió al rango normal en unos 2 meses. En un pequeño número de pacientes, es decir, 10 pacientes que recibieron Gilenya en dosis de 1,25 mg y 2 pacientes que recibieron Gilenya en dosis de 0,5 mg, en los que las transaminasas hepáticas aumentaron en ≥ 5 veces el LSE y que continuaron el tratamiento con Gilenya, los valores tardaron unos 5 meses en volver a la normalidad.

Incluso después de la comercialización, se observaron daños hepáticos clínicamente significativos en pacientes tratados con Gilenya (véase «Advertencias y precauciones»). Los signos de lesión hepática, incluidas transaminasas séricas marcadamente elevadas y bilirrubina total elevada, ocurrieron en algunos casos tan pronto como 10 días después de la primera dosis, pero también se han notificado después de un uso prolongado. También se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que han requerido un trasplante de hígado.

Órganos respiratorios

Durante el tratamiento con Gilenya se observó una reducción dependiente de la dosis de los valores de VEF₁ y DLCO (capacidad de difusión) (véanse «Advertencias y precauciones» y «Farmacocinética»).

Convulsiones

Se ha notificado la aparición de crisis epilépticas, incluido el estado epiléptico, durante el tratamiento con Gilenya, tanto en ensayos clínicos como en estudios de vigilancia después de la autorización de comercialización. Se desconoce si estos eventos estaban relacionados con los síntomas de la esclerosis múltiple únicamente, con Gilenya o con una combinación de ambos.

Eventos vasculares

En ensayos clínicos de fase III, se produjeron raros casos de enfermedad oclusiva arterial periférica en pacientes tratados con dosis más altas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). Además, se han observado casos raros de ictus isquémicos o hemorrágicos en ensayos clínicos y durante la vigilancia después de la comercialización con 0,5 mg de Gilenya; sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Neoplasias malignas cutáneas

En los datos agrupados de los dos ensayos clínicos controlados con placebo, se produjeron carcinomas de células basales en 14/783 (1,8%) con fingolimod en dosis de 0,5 mg y en 5 de 773 (0,6%) con placebo. Además, se han producido otros casos de neoplasia cutánea maligna (por ejemplo, melanoma, sarcoma de Kaposi) en pacientes que han tomado Gilenya en ensayos clínicos y después de la comercialización. Los pacientes con riesgo de neoplasia cutánea maligna deben someterse a exámenes dermatológicos periódicos antes de iniciar el tratamiento con Gilenya y durante el curso de este.

Linfoma

Se observaron casos de linfoma (incluido un caso mortal de linfoma de linfocitos B positivo al virus de Epstein-Barr (VEB)) en los ensayos clínicos y después de la comercialización. Los casos notificados eran heterogéneos e incluían principalmente linfomas no hodgkinianos, así como linfomas de linfocitos B y de linfocitos T. La incidencia de linfomas de linfocitos B y T fue mayor en los ensayos clínicos de lo esperado en la población general. Se han observado casos de linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide).

Niños y adolescentes (a partir de 10 años)

En un estudio pediátrico controlado, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (de 10 a menos de 18 años) que recibieron Gilenya 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue muy similar al de los pacientes adultos.

Sin embargo, en el estudio pediátrico, se produjeron convulsiones en el 5,6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Se sabe que la depresión y la ansiedad son más frecuentes en los pacientes con esclerosis múltiple. También se han notificado casos de depresión y ansiedad en pacientes pediátricos que reciben fingolimod.

Se han observado ligeros aumentos aislados de los niveles de bilirrubina en pacientes pediátricos que recibían fingolimod.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es muy importante notificar toda sospecha de reacción adversa tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

Sobredosis

Se investigaron dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) en voluntarios sanos. Con 40 mg, 5 de cada 6 sujetos manifestaron una leve opresión torácica o molestias clínicamente compatibles con una pequeña reactividad de las vías respiratorias.

Fingolimod puede causar bradicardia y ralentizar la conducción AV. Por regla general, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza una hora después de la primera dosis y suele alcanzar un máximo a las 6 horas. En el curso posterior de un tratamiento continuo, la frecuencia cardíaca suele volver al valor inicial en el plazo de un mes (véase «Advertencias y precauciones»). Se han notificado casos de conducción auriculoventricular lenta con casos aislados de bloqueo AV completo transitorio de resolución espontánea (véase «Advertencias y precauciones» y «Reacciones adversas»).

Signos y síntomas

Si se produce una sobredosis con Gilenya, es importante estar atento también a los síntomas de bradicardia/arritmia. Si la sobredosis se produjo al inicio del tratamiento, es importante monitorizar a los pacientes durante al menos las primeras seis horas con un ECG continuo (en tiempo real) y mediciones cada hora del pulso y la tensión arterial, utilizando las mismas medidas que para la monitorización de la dosis inicial (véase «Tabla 1. Monitorización tras la primera administración de Gilenya, sección «Posología/modo de administración» y «Advertencias y precauciones»).

Tratamiento

Ni la diálisis ni el recambio plasmático conducen a una eliminación relevante de fingolimod del organismo.

Propiedades/efectos farmacológicos

Código ATC

L04AE01

Grupo farmacoterapéutico: Moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P)

Mecanismo de acción

El fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La esfingosina cinasa convierte la sustancia activa en su metabolito activo fosfato de fingolimod. El fosfato de fingolimod se une en el intervalo de concentración nanomolar inferior a los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P) 1, 3 y 4 de los linfocitos y, tras atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, a los receptores de la S1P 1, 3 y 5 de las células nerviosas del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, el fosfato de fingolimod bloquea la capacidad de los linfocitos para abandonar los ganglios linfáticos, lo que da lugar a una redistribución en lugar de una disminución de los linfocitos. Esta redistribución reduce la infiltración de linfocitos patógenos, incluidas las células Th17 proinflamatorias, en el SNC, donde participan en la neuritis y el daño del tejido nervioso. Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* sugieren que los efectos favorables de fingolimod en la esclerosis múltiple también pueden deberse a una interacción con los receptores de la S1P de las células nerviosas. Fingolimod penetra en el SNC en humanos y animales, y ha demostrado reducir la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Fingolimod también aumenta los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (FND) en el córtex, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro, favoreciendo así la supervivencia neuronal y mejorando las funciones motoras.

Farmacodinámica

Sistema inmunitario

Efectos sobre el número de células inmunitarias en la sangre.

En las 4-6 horas siguientes a la primera dosis de fingolimod de 0,5 mg, el número de linfocitos disminuye hasta aproximadamente el 75% del valor al inicio del estudio. Si se continúa con la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas y finalmente alcanza un mínimo de unas 500 células/ μ l o alrededor del 30% del valor al inicio del estudio. El 18% de los pacientes alcanzó un mínimo de menos de 200 células/ μ l al menos una vez. Los bajos niveles de linfocitos persisten con una dosis diaria continuada. La mayoría de los linfocitos T y B migran regularmente a través de los órganos linfoides, por lo que fingolimod tiene los mayores efectos sobre estas células. Alrededor del 15-20% de los linfocitos T tienen un fenotipo de células efectoras con memoria, es decir, estas células son importantes para la vigilancia inmunitaria periférica. Como este subgrupo de linfocitos no migra a través de los órganos linfoides, no se ve afectado por fingolimod. Tras dejar de tomar fingolimod, se produce un aumento del número de linfocitos periféricos en unos pocos días, y el valor normal suele alcanzarse de nuevo en uno o dos meses. La aplicación prolongada de fingolimod provoca una ligera disminución del recuento de neutrófilos hasta alrededor del 80% del valor al inicio del estudio. Fingolimod no tiene ningún efecto sobre los monocitos.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Fingolimod provoca una ralentización temporal de la frecuencia cardíaca y de la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (véase «Reacciones adversas»). La ralentización de la frecuencia cardíaca es más pronunciada 4-5 horas después de la administración de la dosis, en tanto que el efecto cronotrópico negativo es un 70% pronunciado el primer día. Con un tratamiento continuo, la frecuencia cardíaca suele volver al valor al inicio del estudio en el plazo de un mes.

El tratamiento con fingolimod no influye en las reacciones autonómicas del músculo cardíaco, ni en la fluctuación diurna de la frecuencia cardíaca ni en la respuesta a la actividad física.

Al iniciar el tratamiento con fingolimod, se produce un aumento de las extrasístoles de origen auricular, pero no un aumento de la tasa de fibrilación/aleteo auricular ni de arritmias o ectopias ventriculares. El tratamiento con fingolimod no reduce el gasto cardíaco.

La disminución de la frecuencia cardíaca causada por fingolimod puede contrarrestarse con atropina, isoprenalina o salmeterol.

Posibilidad de prolongar el intervalo QT

En un estudio en profundidad del intervalo QT con dosis de fingolimod de 1,25 o 2,5 mg en estado estacionario, cuando el efecto cronotrópico negativo de fingolimod seguía presente, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTc con un límite superior del IC del 90% de $\leq 13,0$ ms. No existe una relación dosis-respuesta o exposición-respuesta entre fingolimod y la prolongación del QTc, y no hay ninguna señal consistente de una mayor incidencia de escape del intervalo QTc, ya sea absoluta o como cambio respecto al valor al inicio del estudio, asociada al tratamiento con fingolimod. Sin embargo, en el estudio 1, se produjeron

prolongaciones del QTcF de entre 30-60 ms en el 6,6% (placebo 2,4%) de los pacientes durante la administración inicial de 0,5 mg de fingolimod y en el 13,9% (placebo 6,7%) de los pacientes durante el curso posterior. Se desconoce la relevancia clínica.

Sistema pulmonar

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 mg o 1,25 mg de fingolimod durante 2 semanas no se asocia con un aumento detectable de la resistencia respiratoria medida por VEF₁ o FEF₂₅₋₇₅. En cambio, dosis únicas de ≥5 mg (10 veces la dosis recomendada) provocaron un aumento de la resistencia respiratoria dependiente de la dosis. El tratamiento con dosis múltiples de fingolimod de 0,5; 1,25 o 5 mg no produce alteraciones de la oxigenación, desaturación de oxígeno durante el ejercicio ni aumento de la sensibilidad de las vías respiratorias a la metacolina. Los pacientes en tratamiento con fingolimod reaccionan con sensibilidad normal a los beta-agonistas inhalables.

Eficacia clínica

La eficacia de Gilenya quedó demostrada en dos estudios con administración una vez al día de 0,5 mg y 1,25 mg de Gilenya en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Los participantes en ambos estudios eran pacientes con al menos 2 recaídas clínicas en los 2 años anteriores a la aleatorización o al menos 1 recaída clínica en el año anterior a la aleatorización y con una puntuación de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) entre 0 y 5,5. Tras el registro de Gilenya se completó un tercer estudio con el mismo tipo de pacientes.

Se investigó la eficacia y la seguridad de la administración una vez al día de Gilenya a una dosis de 0,25 mg o 0,5 mg (selección de la dosis basada en el peso corporal y las mediciones de la exposición) en niños y adolescentes de 10 a menos de 18 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Estudio D2301 (FREEDOMS)

El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un estudio de fase III aleatorizado, doble enmascaramiento y controlado con placebo de 2 años de duración en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente que no habían recibido interferón beta ni acetato de glatiramer durante al menos 3 meses antes de entrar en el estudio y que no habían recibido natalizumab durante al menos 6 meses antes de entrar en el estudio.

La mediana de edad fue de 37 años, la mediana de duración de la enfermedad fue de 6,7 años y la mediana de la puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio fue de 2,0. Tras la aleatorización, los pacientes recibieron 0,5 mg de Gilenya (*n* = 425) o 1,25 mg de Gilenya (*n* = 429) o un placebo (*n* = 418) durante un máximo de 24 meses. La media de la duración del tratamiento con la dosis de 0,5 mg fue de 717 días, con la dosis de 1,25 mg fue de 715 días y la media de la duración de la administración de placebo fue de 718,5 días.

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de recaídas.

La tasa de recaídas anualizada (TRA) fue significativamente inferior desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con Gilenya que en el grupo placebo. El criterio de valoración secundario principal fue el tiempo transcurrido hasta los 3 meses de progresión confirmada de la discapacidad, medida por un aumento de la puntuación de la escala EDSS con respecto al valor al inicio del estudio de al menos 1 punto (para los pacientes con una puntuación al inicio del estudio de la escala EDSS de 5,5, un aumento de al menos 0,5 puntos) que persistió durante 3 meses. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses se retrasó de forma estadísticamente significativa con el tratamiento con Gilenya en comparación con el placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de 0,5 mg y la de 1,25 mg para ningún criterio de valoración.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2. Resultados clínicos y de RM en el estudio FREEDOMS

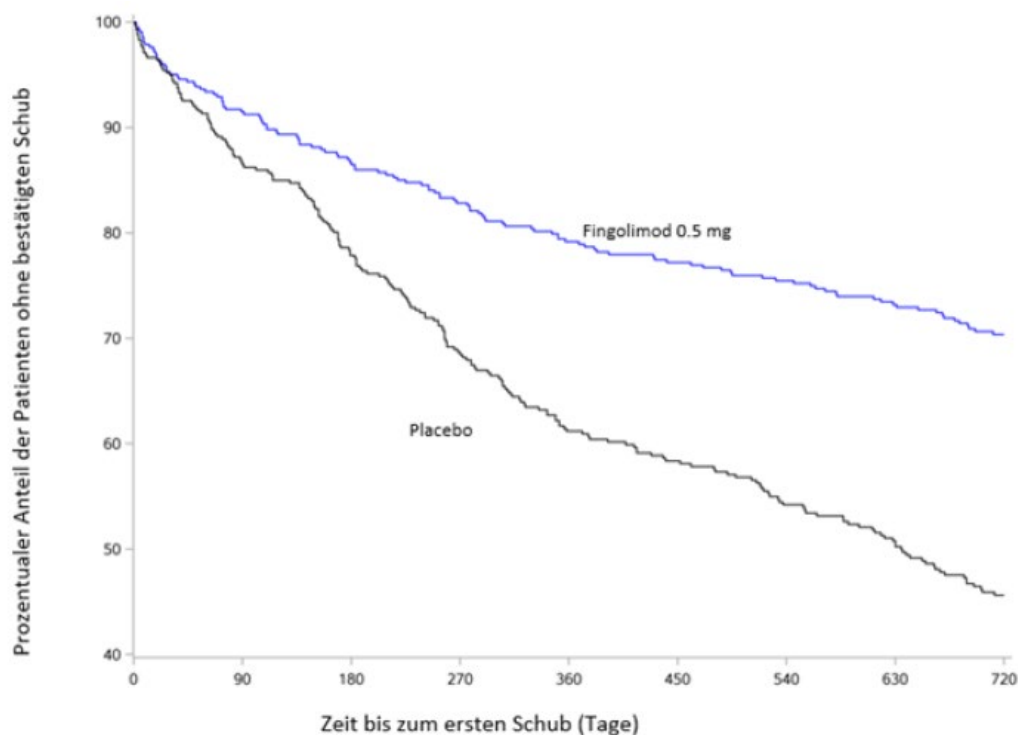
	Gilenya 0,5 mg	Placebo
Criterios de valoración clínicos	<i>N</i> = 425	<i>N</i> = 418
Tasa de recidivas anualizada (criterio de valoración primario)	0,18 (<i>p</i> < 0,001*)	0,40
Reducción relativa (%)	54	
Proporción de pacientes que permanecieron sin recidivas a los 24 meses (%)	70,4 (<i>p</i> < 0,001*)	45,6
Riesgo de progresión de la discapacidad		
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado, 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96) (<i>p</i> = 0,024*)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado, 6 meses)	0,63 (0,44; 0,90) (<i>p</i> = 0,012*)	
Criterios de valoración de la tomografía de RM		
Número de lesiones T2 nuevas o recién agrandadas	<i>n</i> = 370	<i>n</i> = 339
Mediana (promedio) del número en 24 meses	0,0 (2,5) (<i>p</i> < 0,001*)	5,0 (9,8)
Número de lesiones realizadas por Gd	<i>n</i> = 369 (mes 24)	<i>n</i> = 332 (mes 24)
Mediana (promedio) del número en		
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (1,3)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mes 24	0,0 (0,2) (<i>p</i> < 0,001* en cualquier punto temporal)	0,0 (1,1)
Cambio porcentual en el volumen total de lesiones T2	<i>n</i> = 368	<i>n</i> = 339
Mediana (promedio) del cambio en 24 meses en %	-1,7 (10,6) (<i>p</i> < 0,001*)	8,6 (33,8)
Cambio en el volumen de las lesiones T1 hipointensas	<i>n</i> = 346	<i>n</i> = 305
Mediana (promedio) del cambio en 24 meses en %	0,0 (8,8) (<i>p</i> = 0,012*)	1,6 (50,7)
Cambio del volumen cerebral en %	<i>n</i> = 357	<i>n</i> = 331
Mediana (promedio) del cambio en 24 meses en %	-0,7 (-0,8) (<i>p</i> < 0,001*)	-1,0 (-1,3)

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos se realizaron en la población con intención de tratar (ITT). Para los análisis de RM se utilizaron conjuntos de datos evaluables.

* Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Análisis de la tasa de recidivas anualizada (TRA) total mediante regresión binomial negativa ajustada por tratamiento, país (combinado), número de recidivas en los 2 años anteriores y puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población con ITT)



A los pacientes que habían completado el estudio FREEDOMS (D2301) se les ofreció la oportunidad de participar en el estudio de extensión de dosis enmascarada D2301E1. Este estudio de extensión incluyó a 920 pacientes del estudio principal, todos los cuales fueron tratados con fingolimod ($n = 331$ continuaron el tratamiento con la dosis de 0,5 mg, 289 continuaron el tratamiento con la dosis de 1,25 mg, 155 cambiaron de placebo a la dosis de 0,5 mg y 145 de placebo a la dosis de 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93%) seguían incluidos. Se dispuso de datos de seguimiento de al menos 18 meses en la fase de extensión para un total de 811 pacientes (88,2%).

En el mes 24 del estudio de extensión, la tasa de recidivas anualizada (TRA) se había reducido en un 55% (cociente de TRA 0,45; IC del 95%: 0,32 a 0,62; $p < 0,001$) en los pacientes que estaban en el grupo placebo en el estudio principal y luego cambiaron a 0,5 mg de fingolimod. En los pacientes que ya habían sido tratados con 0,5 mg de fingolimod en el estudio principal, la TRA se mantuvo baja durante la fase de extensión (TRA = 0,10).

Entre los meses 24 y 36, la tasa de recidivas anualizada (TRA) fue de 0,17 para los pacientes que recibían 0,5 mg de fingolimod en el estudio principal y que continuaron recibiendo 0,5 mg (0,21 en el estudio principal). En los pacientes que cambiaron de placebo a 0,5 mg de fingolimod, la TRA fue de 0,22 (0,42 en el estudio principal).

Estudio D2309 (FREEDOMS II)

En el estudio de fase III replicado, aleatorizado, doble enmascaramiento y controlado con placebo, de dos años de duración, con 1 083 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, se obtuvieron resultados comparables a los del estudio D2301. Este estudio se completó tras la aprobación del fingolimod

La mediana de edad fue de 40,5 años, la mediana de duración de la enfermedad fue de 8,9 años y la mediana de la puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio fue de 2,5. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3 y la Figura 2.

Tabla 3. Resultados clínicos y de RM del estudio FREEDOMS II

	0,5 mg de Gilenya	Placebo
Criterios de valoración clínicos	N = 358	N = 355
Tasa de recidivas anualizada (criterio de valoración primario)	0,21 ($p < 0,001^*$)	0,40
Reducción relativa (en %)	48	
Proporción de pacientes sin recidivas después de 24 meses (en %)	71,5 ($p < 0,001^*$)	52,7
Riesgo de progresión de la discapacidad[†]		
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,83 (0,61; 1,12) ($p = 0,227$)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,72 (0,48; 1,07) ($p = 0,113$)	
Criterios de valoración de la tomografía de RM		
Cambio del volumen cerebral (en %)	$n = 266$	$n = 249$
Mediana (promedio) % del cambio en 24 meses	-0,7 (-0,9) ($p < 0,001^*$)	-1,0 (-1,3)
Número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado de tamaño recientemente	$n = 264$	$n = 251$
Mediana (promedio) del número en 24 meses	0,0 (2,3) ($p < 0,001^*$)	4,0 (8,9)
Número de lesiones realizadas por Gd	$n = 269$ (mes 24)	$n = 256$ (mes 24)
Mediana (promedio) del número en		
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (1,3)
Mes 24	0,0 (0,4) ($p < 0,001^*$ en cualquier punto temporal)	0,0 (1,2)
Cambio en el volumen total de lesiones T2 (en %)	$n = 262$	$n = 247$
Mediana (promedio) % del cambio en 24 meses	-7,1 (13,7) ($p < 0,001^*$)	0,8 (25,1)
Cambio en el volumen de las lesiones T1 hipointensas	$n = 225$	$n = 209$
Mediana (promedio) % del cambio en 24 meses	-9,9 (12,6) ($p = 0,372$)	-8,5 (26,4)

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos se realizaron en el colectivo de intención de tratar. El conjunto de datos evaluables se utilizó para los análisis de RM.

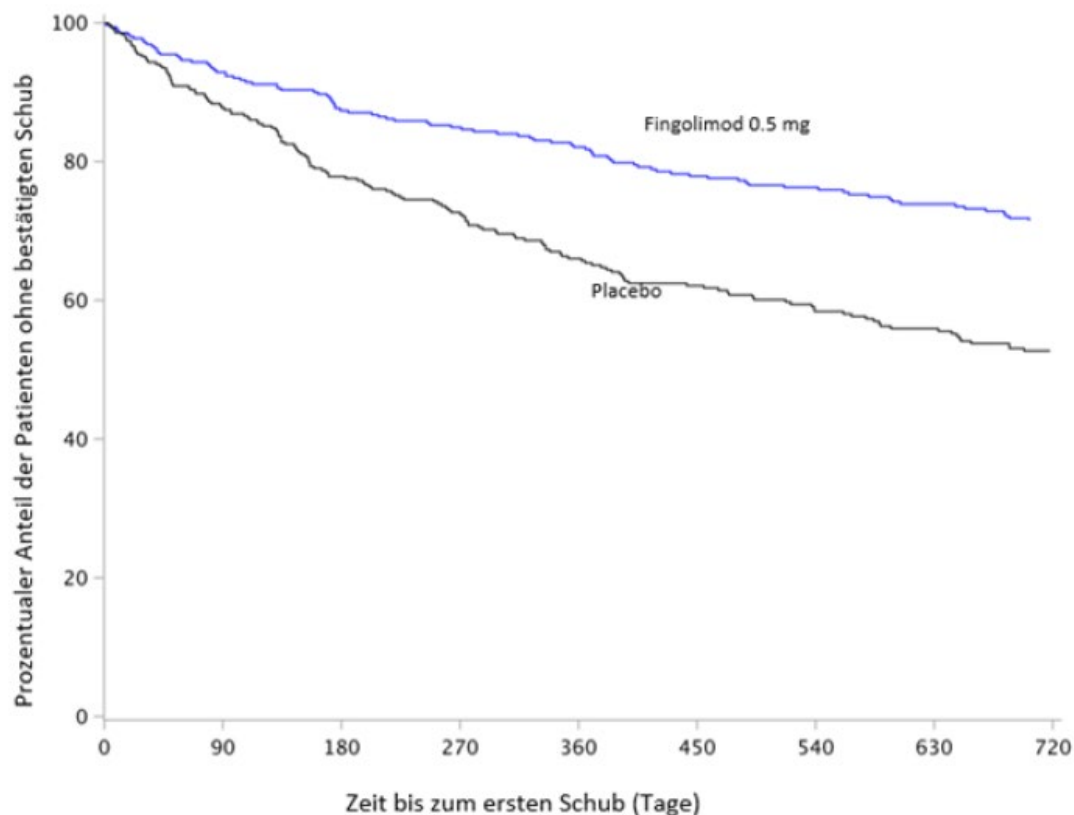
* Significación estadística frente al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores p : Análisis de la tasa de recidivas anualizada (TRA) total mediante regresión binomial negativa ajustada por tratamiento, país (combinado), número de recidivas en los 2 años anteriores y puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio.

† Análisis posteriores mostraron que los resultados en el colectivo global no fueron estadísticamente significativos debido a las progresiones falsas positivas en el subgrupo de pacientes con una puntuación de la

escala EDSS al inicio del estudio = 0 ($n = 62$; 8,7% del colectivo de estudio). En pacientes con EDSS > 0 ($n = 651$; 91,3% de la población del estudio), 0,5 mg de fingolimod produjo una reducción clínicamente significativa y estadísticamente significativa en comparación con placebo (CRI = 0,70; IC (0,50; 0,98); $p = 0,040$), lo que concuerda con el estudio FREEDOMS.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera recaída confirmada hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS II (población con ITT)



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg para ninguno de los criterios de valoración.

Estudio D2302 (TRANSFORMS)

El estudio D2302 (TRANSFORMS) fue un estudio de fase III controlado, aleatorizado, doble enmascaramiento, activo (interferón beta-1a, 30 microgramos, intramuscular, una vez por semana), de un año de duración y con un diseño de doble simulación en pacientes con EM remitente-recurrente que no habían recibido natalizumab durante los 6 meses anteriores a la entrada en el estudio. Se permitió el tratamiento previo con interferón beta o acetato de glatiramerio hasta el momento de la aleatorización.

La mediana de edad fue de 36 años, la mediana de duración de la enfermedad fue de 5,9 años y la mediana de la puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio fue de 2,0. Tras la aleatorización, los pacientes recibieron 0,5 mg de Gilenya ($n = 431$) o 1,25 mg de Gilenya ($n = 426$) o 30 microgramos de interferón beta-1a por vía intramuscular una vez a la semana ($n = 435$) durante un máximo de 12 meses. El valor de la mediana del tratamiento con el fármaco del estudio fue de 365 días (0,5 mg de Gilenya), 354 días (1,25 mg de Gilenya) y 361 días (interferón beta-1a).

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 4 y la Figura 3.

Tabla 4. Resultados clínicos y de RM del estudio TRANSFORMS

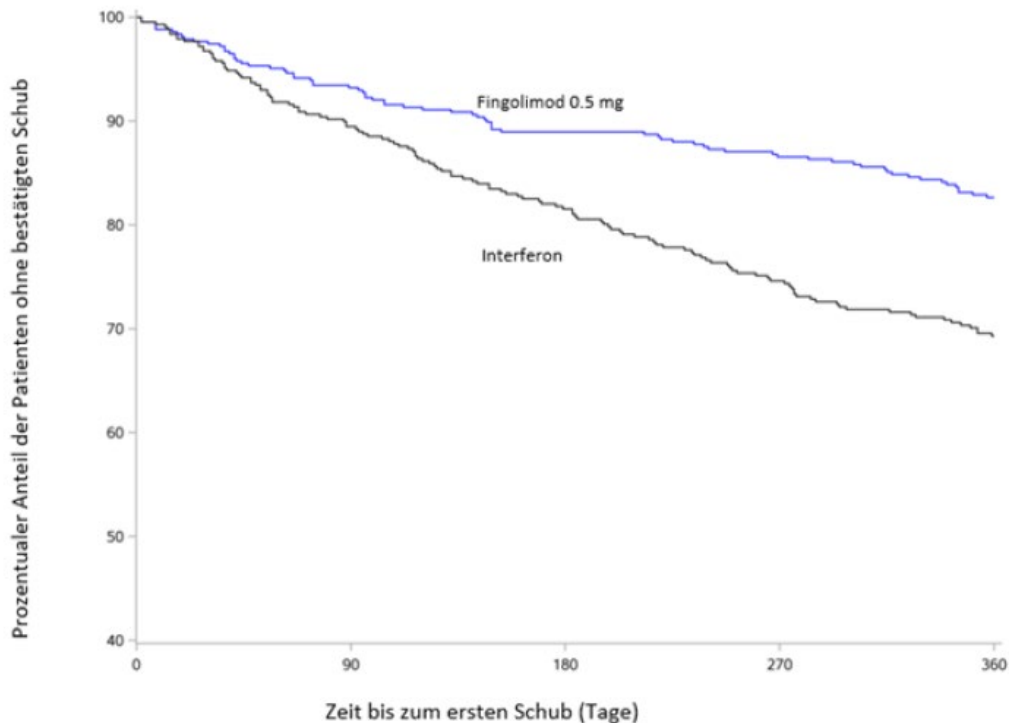
	Gilenya 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 µg
Criterios de valoración clínicos	<i>N</i> = 429	<i>N</i> = 431
Tasa de recidivas anualizada (criterio de valoración primario)	0,16 (<i>p</i> < 0,001*)	0,33
Reducción relativa (%)	52	
Proporción de pacientes que permanecieron sin recidivas a los 12 meses (%)	82,5 (<i>p</i> < 0,001*)	70,1
Riesgo de progresión de la discapacidad		
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado, 3 meses)	0,71 (0,42; 1,21) (<i>p</i> = 0,209)	
Criterios de valoración de la tomografía de RM		
Número de lesiones T2 nuevas o recién agrandadas	<i>n</i> = 380	<i>n</i> = 365
Mediana (promedio) del número en 12 meses	0,0 (1,7) (<i>p</i> = 0,004*)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas por Gd	<i>n</i> = 374	<i>n</i> = 354
Mediana (promedio) del número en 12 meses	0,0 (0,2) (<i>p</i> < 0,001*)	0,0 (0,5)
Cambio del volumen cerebral en %	<i>n</i> = 368	<i>n</i> = 359
Mediana (promedio) del cambio en 12 meses en %	-0,2 (-0,3) (<i>p</i> < 0,001*)	-0,4 (-0,5)

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos se realizaron en la población con intención de tratar (ITT). Para los análisis de RM se utilizaron conjuntos de datos evaluables.

* Indica significación estadística con respecto al interferón beta-1a con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores *p*: Análisis de la tasa de recidivas anualizada (TRA) total mediante regresión binomial negativa ajustada por tratamiento, país (combinado), número de recidivas en los 2 años anteriores y puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio.

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 12. Estudio TRANSFORMS (población con ITT)



No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de 0,5 mg y la de 1,25 mg para ningún criterio de valoración.

A los pacientes que habían completado el estudio TRANSFORMS (D2302) se les ofreció la oportunidad de participar en el estudio de extensión de dosis enmascarada (D2302E1). Un total de 1 030 pacientes del estudio principal fueron reclutados y tratados con fingolimod ($n = 357$ continuaron el tratamiento con la dosis de 0,5 mg, 330 continuaron el tratamiento con la dosis de 1,25 mg, 167 cambiaron de interferón beta-1a a la dosis de 0,5 mg y 176 de interferón beta-1a a la dosis de 1,25 mg). Se dispuso de datos de seguimiento de al menos 12 meses en la fase de extensión de 882 de estos pacientes (85,9%).

En el mes 12 del estudio de extensión, los pacientes que habían recibido interferón beta-1a IM en el estudio principal y luego fueron cambiados a 0,5 mg de fingolimod tuvieron una reducción relativa de la TRA del 30% (cociente de TRA = 0,70; $p = 0,06$). En los pacientes que ya habían sido tratados con 0,5 mg de fingolimod en el estudio principal, la TRA se mantuvo baja durante las fases principal y de extensión (TAR = 0,18 hasta el mes 24).

Entre los meses 12 y 24, la TRA de los pacientes que tomaban 0,5 mg de fingolimod en el estudio principal y que continuaron tomando 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el estudio principal). En los pacientes que cambiaron de interferón beta-1a a 0,5 mg de fingolimod, la TRA fue de 0,33 (0,48 en el estudio principal).

En general, los resultados de los estudios D2301 (FREEDOMS) y D2302 (TRANSFORMS) mostraron una reducción uniforme de la tasa anualizada de recidivas en comparación con el producto de comparación en los subgrupos definidos por sexo, edad, tratamiento previo de la EM, actividad de la enfermedad o grado de discapacidad al inicio del estudio.

Estudio D2311 (PARADIGMS) en niños y adolescentes a partir de 10 años

El estudio D2311 (PARADIGMS) fue un estudio de doble enmascaramiento, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, multicéntrico, de grupos paralelos, con una duración flexible de hasta 24 meses, para investigar la eficacia y seguridad de fingolimod ($n = 107$) en comparación con interferón beta-1a ($n = 107$) en niños y adolescentes con EM remitente-recurrente de entre 10 y menos de 18 años. Se permitió el tratamiento previo con interferón beta, dimetilfumarato o acetato de glatiramerio hasta el momento de la aleatorización. Se

incluyeron los pacientes con al menos una recidiva clínica en el año anterior o al menos 2 recidivas clínicas en los 2 años anteriores a la aleatorización o evidencia de ≥ 1 lesión realzada con Gd en la RM en los 6 meses anteriores a la aleatorización y con una puntuación de la escala de EDSS entre 0 y 5,5. Se realizaron exámenes neurológicos en el momento de la selección, cada 3 meses a partir de entonces y en caso de sospecha de recidiva. Se realizaron evaluaciones de tomografía por resonancia magnética en el momento de la selección y, posteriormente, cada 6 meses a lo largo del estudio. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas.

La mediana de edad era de 16 años, la mediana de la duración de la enfermedad desde la aparición del primer síntoma era de 1,5 años y la mediana de la puntuación de la escala EDSS al inicio del estudio era de 1,5. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran fingolimod o interferón beta-1a administrado por vía intramuscular una vez a la semana durante un máximo de 24 meses. Se incluyeron pocos pacientes en el grupo de edad ≥ 10 y ≤ 12 años ($n = 13$ con Gilenya) y en la categoría de peso ≤ 40 kg ($n = 9$ con Gilenya), por lo que solo se dispone de datos limitados para la evaluación de la eficacia y la seguridad en estos grupos de pacientes. La media de la duración del tratamiento con el fármaco del estudio fue de 634 días con fingolimod y de 547 días con interferón beta-1a.

El criterio de valoración primario, la tasa de recidivas anualizada (TRA), fue significativamente inferior desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con fingolimod que en los que recibieron interferón beta-1a (reducción relativa de la TRA del 81,9%). El criterio de valoración secundario clave, el número anualizado de lesiones T2 nuevas o recientemente agrandadas en el mes 24, también fue significativamente inferior desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con fingolimod que en los que recibieron interferón beta-1a, al igual que el número de lesiones T1 enriquecidas con Gd existentes por exploración en el mes 24. Fingolimod también produjo una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24. Un análisis *a posteriori* adicional demostró que fingolimod prolongaba de forma estadísticamente significativa el tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses en comparación con interferón beta-1a. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 5, la Figura 4 y la Figura 5.

Tabla 5. Resultados clínicos y de RM en el estudio PARADIGMS

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 µg
Criterios de valoración clínicos	$N = 107$	$N = 107^{\#}$
Tasa de recidivas anualizada (criterio de valoración primario)	0,122 ($p < 0,001^*$)	0,675
Reducción relativa (en %)	81,9	
Proporción de pacientes que permanecieron sin recidivas hasta el mes 24 (en %)	85,7 ($p < 0,001^*$)	38,8
Riesgo de progresión de la discapacidad		
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,23 (0,08; 0,66) ($p = 0,007^*$)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,20 (0,04; 0,93) ($p = 0,040^{**}$)	
Criterios de valoración de la tomografía de RM		
Número anualizado de lesiones T2 de nueva aparición o de nuevo aumento de tamaño	$n = 106$	$n = 102$
Valor medio ajustado	4,393 ($p < 0,001^*$)	9,269
Reducción relativa (%)	52,6	
Número de lesiones T1 realzadas por Gd por escáner hasta el mes 24	$n = 106$	$n = 101$
Valor medio ajustado	0,436 ($p < 0,001^*$)	1,282

Reducción relativa (%)	66,0	
Tasa de atrofia cerebral anualizada desde el inicio hasta el mes 24	$n = 96$	$n = 89$
Valor medio por mínimos cuadrados	-0,48 ($p = 0,014^*$)	-0,80

Todos los análisis de los criterios de valoración clínicos se realizaron con el conjunto de análisis completo. El conjunto de datos evaluables se utilizó para los análisis de RM.

Se aleatorizó a un paciente para el tratamiento con interferón beta-1a IM, en dosis de 30 µg semanales, pero fue incapaz de tragar la dosis adicional de placebo requerida en el procedimiento de doble simulación y se le retiró del estudio. Se excluyó a este paciente del conjunto completo de análisis y seguridad.

* Indica significación estadística con respecto al interferón beta-1a IM con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

** Análisis *a posteriori*, modelo de riesgos proporcionales de Cox. $p = 0,180$ en la prueba del orden logarítmico.

Determinación de los valores p : TRA agregada: mediante regresión binomial negativa, ajustada por tratamiento, país, estado puberal (factor de estratificación en el sistema interactivo de respuesta vocal, IVRS) y número de recidivas en los 2 años anteriores (desplazamiento: tiempo en el estudio); porcentaje de pacientes que permanecen libres de recidivas: mediante una estimación de Kaplan-Meier; riesgo de progresión de la discapacidad: mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por tratamiento, país, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y número de recidivas en los 2 años anteriores; número anualizado de lesiones T2 de nueva aparición/nuevo aumento de tamaño: por regresión binomial negativa, ajustada por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y número de lesiones T2 al inicio (desplazamiento: tiempo en estudio); número de lesiones con realce de Gd por exploración: Mediante regresión binomial negativa con el número acumulado de lesiones T1 con realce de Gd en todas las RM programadas posteriores al inicio del estudio realizadas durante el estudio como variable de respuesta, ajustada por tratamiento, país, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS) y el número de lesiones T1 con realce de Gd en la línea de base (desplazamiento: número de resonancias magnéticas); tasa de atrofia cerebral anualizada: mediante un modelo ANCOVA, ajustado por tratamiento, región, estado puberal (factor de estratificación en el IVRS) y volumen cerebral total al inicio del estudio.

Fig. 4. Gráfico de Kaplan-Meier para el periodo hasta la primera recidiva confirmada hasta el mes 24. Estudio PARADIGMS (conjunto de análisis completo)

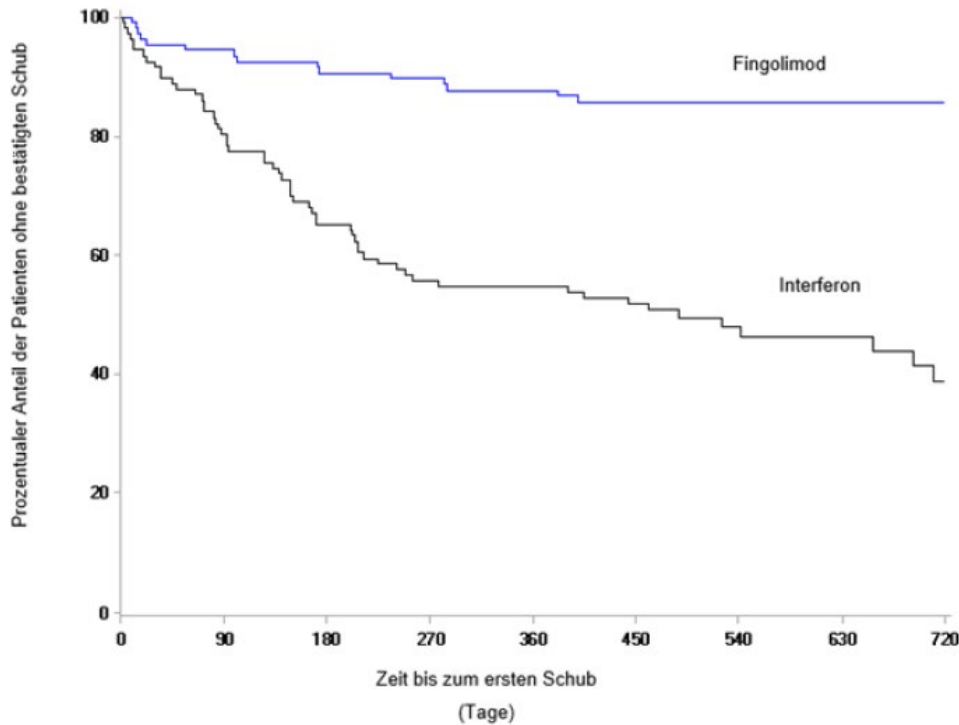
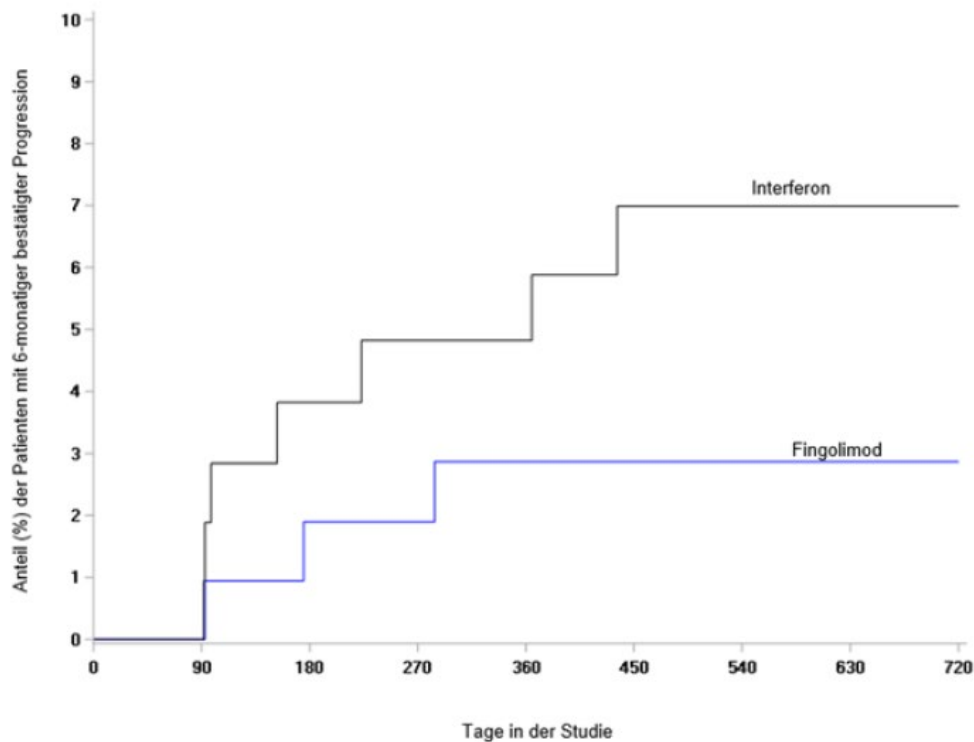


Fig. 5. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses. Estudio PARADIGMS (conjunto de análisis completo)



Farmacocinética

Absorción

Fingolimod se absorbe lentamente ($t_{\text{máx}}$ de 12-16 horas) y en un alto grado ($\geq 85\%$, basado en la cantidad de radiactividad excretada en la orina y la cantidad de metabolitos excretados en las heces, extrapolado al infinito). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es elevada (93%).

La ingesta de alimentos no modifica la $C_{\text{máx}}$ ni el valor de exposición (AUC) de fingolimod, por lo que Gilenya puede tomarse independientemente de las comidas (véase «Posología/modo de administración»).

Las concentraciones en sangre en estado estacionario se alcanzan en 1 o 2 meses con la aplicación una vez al día y son unas 10 veces mayores que tras la dosis inicial.

Distribución

Fingolimod está altamente distribuido en los eritrocitos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Solo $<17\%$ del fosfato de fingolimod se absorbe en las células sanguíneas. El fingolimod y el fosfato de fingolimod se unen en gran medida a las proteínas ($>99,7\%$). La unión a proteínas de fingolimod y fosfato de fingolimod no se ve alterada por la insuficiencia renal o hepática.

Fingolimod se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, con un volumen de distribución de aproximadamente $1\,200 \pm 260$ l. Un estudio con cuatro voluntarios sanos que recibieron fingolimod marcado con yodo radiactivo en una única dosis intravenosa demostró que el fingolimod pasa al cerebro. En un estudio de 13 pacientes varones con esclerosis múltiple que recibieron 0,5 mg de Gilenya al día en estado estacionario, la cantidad de fingolimod (y de fosfato de fingolimod) en el eyaculado fue más de 10 000 veces inferior a la dosis administrada (0,5 mg).

Metabolismo

En humanos, existen tres vías principales para la biotransformación de fingolimod: por fosforilación reversible y estereoselectiva al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del fosfato de fingolimod, por biotransformación oxidativa, catalizada principalmente por CYP4F2 y posiblemente otras isoenzimas CYP4F, y posterior degradación tipo ácido graso a metabolitos inactivos, y finalmente por formación de análogos de ceramida no polares farmacológicamente inactivos de fingolimod.

Tras la administración oral única de [^{14}C]-fingolimod, el propio fingolimod (23,3%), el fosfato de fingolimod (10,3%) y los metabolitos inactivos (metabolito del ácido carboxílico M3 (8,3%), metabolito de la ceramida M29 (8,9%) y metabolito de la ceramida M30 (7,3%)) fueron los principales componentes relacionados con fingolimod en la sangre, según se determinó por su contribución al AUC hasta 816 horas después de la aplicación de la dosis en relación con la contribución total de todos los componentes radiomarcados.

Eliminación

La depuración sanguínea de fingolimod es de $6,3 \pm 2,3$ l/h, y la semivida aparente media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. La concentración sanguínea del fosfato de fingolimod disminuye en la fase terminal de forma paralela a la de fingolimod, lo que da lugar a vidas medias similares para ambas sustancias.

Tras la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis administrada se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y el fosfato de fingolimod no se excretan intactos en la orina, sino que son los componentes primarios en las heces, siendo las cantidades inferiores al 2,5% de la dosis en cada caso. Al cabo de 34 días, la recuperación de la dosis aplicada es del 89%.

Linealidad/No linealidad

Tras la aplicación repetida una vez al día de una dosis de fingolimod de 0,5 mg o 1,25 mg, las concentraciones de fingolimod y fosfato de fingolimod parecen aumentar en proporción a la dosis.

Tras la administración repetida una vez al día de una dosis de fingolimod de 0,25 mg o 0,5 mg, la concentración de fosfato de fingolimod en niños y adolescentes aumenta aparentemente en proporción a la dosis.

Farmacocinética de poblaciones especiales

Grupo étnico

Los efectos del grupo étnico en la farmacocinética de fingolimod y fosfato de fingolimod no son clínicamente relevantes.

Sexo

El sexo no tiene ningún efecto en la farmacocinética de fingolimod ni en la del fosfato de fingolimod.

Disfunciones hepáticas

La farmacocinética de una dosis única de fingolimod (1 o 5 mg) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clases A, B y C de Child-Pugh) no varió con respecto al valor de $C_{\text{máx}}$ de fingolimod, pero los valores del AUC aumentaron en un 12%, 44% y 103%, respectivamente. La semivida de eliminación aparente permanece inalterada en la insuficiencia hepática leve, pero se prolonga en un 49-50% en la insuficiencia hepática de los tipos moderado y grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la $C_{\text{máx}}$ del fosfato de fingolimod se redujo en un 22% y el AUC aumentó en un 38%. No se ha determinado la farmacocinética de fosfato de fingolimod en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Disfunciones renales

En insuficiencia renal grave, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de fingolimod aumentan un 32% y un 43% respectivamente y la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del fosfato de fingolimod un 25% y un 14% respectivamente. La semivida de eliminación aparente de ambos analitos permanece inalterada. No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

El mecanismo de eliminación y los resultados de los estudios farmacocinéticos poblacionales sugieren que no sería necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 55 años es limitada.

Niños y adolescentes

La concentración en estado estacionario del fosfato de fingolimod es menor en niños y adolescentes que en adultos.

Aún no se han investigado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en adolescentes y niños menores de 10 años.

Datos preclínicos

El perfil preclínico de seguridad de fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquioalveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, aumento de la presión sanguínea, cambios perivasculares y degeneración del músculo cardíaco) en varias especies; vasos sanguíneos (vasculopatía) sólo en la rata y glándula pituitaria, vestíbulo gastroesofágico, hígado, glándulas suprarrenales, tracto gastrointestinal y sistema nervioso solo a dosis elevadas (a menudo asociadas a signos de toxicidad general) en varias especies.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Fingolimod no fue mutágeno *in vitro* en una prueba de Ames y en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y. No se encontraron efectos clastógenos *in vitro* en células V79 de pulmón de hámster chino. En las células V79, el fingolimod indujo aberraciones cromosómicas numéricas (poliploidía) a concentraciones de 3,7 µg/ml y superiores. En el ensayo de los micronúcleos en ratones y ratas *in vivo*, fingolimod no fue clastógeno.

En un bioensayo de 2 años en la rata con dosis orales de fingolimod hasta la dosis máxima tolerada de 2,5 mg/kg, que corresponde a un límite aproximadamente 50 veces superior basado en el valor AUC de la exposición sistémica en humanos a la dosis de 0,5 mg, no hubo pruebas de carcinogenicidad. En un estudio de 2 años en ratones, se observó un aumento de la incidencia de linfomas malignos con una dosis de 0,25 mg/kg, lo que corresponde a un límite aproximadamente 6 veces superior basado en el valor AUC de la exposición sistémica en humanos con la administración diaria de una dosis de 0,5 mg.

Toxicidad para la reproducción

Fingolimod no tuvo efectos sobre el recuento/motilidad espermática o la fertilidad en ratas macho y hembra hasta la dosis más alta probada (10 mg/kg) (basándose en el valor AUC de la exposición sistémica humana a la dosis de 0,5 mg, este valor es aproximadamente 150 veces superior).

Cuando se administró a una dosis de 0,1 mg/kg o superior, fingolimod fue teratogénico en ratas. Las malformaciones viscerales más frecuentes en el feto incluían tronco arterial persistente y comunicación interventricular. A dosis de 1 mg/kg y superiores, se observó un aumento de la frecuencia de pérdidas fetales tras la implantación. Se observó una disminución del número de fetos viables con dosis de 3 mg/kg. En conejos,

fingolimod no fue teratogénico, aunque a dosis de 1,5 mg/kg y superiores se produjo un aumento de la mortalidad embriofetal y a 5 mg/kg una disminución del número de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal.

En la rata, la supervivencia de las crías F1 en el período posnatal temprano se redujo a dosis que no causaron toxicidad en la madre. Sin embargo, el tratamiento con fingolimod no tuvo ningún efecto sobre el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento o la fertilidad de las crías F1.

Fingolimod se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. En conejas preñadas, fingolimod y sus metabolitos atravesaron la barrera placentaria.

Estudios experimentales con animales jóvenes

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes mostraron efectos menores sobre la densidad mineral ósea y la respuesta neuroconductual, así como un ligero retraso en la maduración sexual y una reducción menor de la respuesta inmunitaria a la estimulación repetida con hemocianina de caracol hendido (KLH). Estos efectos no se consideraron eventos adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de fingolimod en animales jóvenes fueron comparables a los observados en ratas adultas a dosis similares, con la excepción de la ausencia de hipertrofia del músculo liso en los pulmones de las ratas jóvenes. Los valores del NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) en animales jóvenes se determinaron principalmente por efectos inespecíficos sobre el peso corporal o el consumo de alimento y menos por toxicidad manifiesta.

Información complementaria

Incompatibilidades

No procede.

Período de validez

18 meses

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de «EXP».

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original.

Conservar el envase en la caja exterior para proteger el contenido de la luz (y/o la humedad).

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Presentaciones

Caja de cartón con 7, 28 y 84 cápsulas duras en blíster calendario de aluminio – PVC/PVDC incoloro.

Fabricante

Novartis Pharma Stein AG – Suiza

Fecha de la revisión del texto

Diciembre 2024 (2025-PSB/GLC-1474-I, última actualización por la Agencia del Medicamento, Swissmedic) publicado en marzo de 2025.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza