

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA****I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****GILENYA®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Fingolimod

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula

**FORMULACIÓN:**

Cada cápsula contiene:

|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| Clorhidrato de Fingolimod equivalente a<br>de Fingolimod. | 0.25 mg   | 0.5 mg    |
| Excipiente cbp  | 1 cápsula | 1 cápsula |

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**GILENYA®** está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, en pacientes adultos y niños mayores a 10 años.

**V.- CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes que en los últimos 6 meses tuvieron infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario) o insuficiencia cardíaca clase III / IV según la New York Heart Association.
- Tratamiento concomitante con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- Pacientes con historial o presencia bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no tienen un marcapasos (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- Pacientes con un intervalo QTc inicial  $\geq 500$  mseg (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- Hipersensibilidad conocida a fingolimod o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No se administre en menores de 10 años. Las reacciones observadas incluyen exantema, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento.
- No se use en el embarazo y la lactancia.

## VI.- PRECAUCIONES GENERALES

### Infecciones

Un efecto farmacodinámico básico de **GILENYA®** es la reducción dosis-dependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20 ó 30 % de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides, (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA).

Los efectos de **GILENYA®** sobre el sistema inmunológico (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA) pueden incrementar el riesgo de infecciones, algunos de naturaleza grave incluyendo infecciones oportunistas, fatales y mortales (véase sección de REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**, deberá estar disponible para consultar una biometría hemática completa (BHC) (p.ej. después de la suspensión del tratamiento previo o dentro de un periodo de 6 meses después de la suspensión del tratamiento).

Debe considerarse la suspensión del tratamiento con **GILENYA®** si un paciente desarrolla con infección activa grave hasta la resolución de la misma y evaluar el riesgo-beneficio previos al reinicio de la terapia. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Debido a que el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión definitiva del tratamiento, es necesario permanecer atentos a los signos de infección durante dicho periodo (ver más adelante la sección: Suspensión definitiva del tratamiento). Los pacientes con infecciones agudas o crónicas activas no deben comenzar el tratamiento hasta que la infección se resuelva.

En estudios controlados con placebo en pacientes adultos con esclerosis múltiple, la tasa general de infecciones (72%) con **GILENYA®** fue similar al placebo. Sin embargo, bronquitis, herpes zoster, influenza, sinusitis y neumonía fueron más comunes en pacientes tratados con **GILENYA®**. Las infecciones graves se produjeron a una tasa del 2.3% en el grupo de **GILENYA®** frente al 1.6% en el grupo de placebo.

En la etapa de post-comercialización (Farmacovigilancia) de **GILENYA®** se reportaron infecciones graves con patógenos oportunistas, incluidos virus (por ejemplo, virus John Cunningham (JCV), virus del herpes simple 1 y 2, virus varicella-zoster, hongos (por ejemplo, criptococos) y bacterias (por ejemplo, micobacterias atípicas).

Las infecciones se deben evaluar con un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

### Infecciones virales por herpes

En estudios controlados con placebo en pacientes adultos, la tasa de infecciones por herpes fue del 9% en pacientes que recibieron **GILENYA®** 0.5 mg y 7% en pacientes que recibieron placebo.

Dos pacientes murieron por infección de herpes durante los estudios controlados. Un caso se debió a herpes zóster primario diseminado y el otro fue a la encefalitis por herpes simple. En ambos casos, los pacientes recibieron una dosis de 1.25 mg de **GILENYA®** (más alta que la dosis recomendada de 0.5 mg) y habían recibido dosis alta de corticosteroides para tratar las recaídas de Esclerosis múltiple.

En la etapa de post comercialización de **GILENYA®** (Farmacovigilancia) se reportaron eventos graves y potencialmente mortales de infecciones por varicela zoster y herpes simple diseminadas, incluidos casos de encefalitis y el fallo multiorgánico. Incluyendo las infecciones de herpes en el diagnóstico diferencial de los pacientes que recibieron **GILENYA®** y presentaron una esclerosis múltiple atípica.

También se han reportado casos de sarcoma de Kaposi en la etapa posterior a la comercialización. El sarcoma de Kaposi es un trastorno angioproliferativo asociado con la infección por el virus del herpes humano 8 (HHV-8). Pacientes con síntomas o signos consistentes con el sarcoma de Kaposi deben ser evaluados y monitoreados para un manejo de diagnóstico rápido.

### Virus del papiloma humano (VPH)

Durante el uso comercial de **GILENYA®** se han descrito casos de infección por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, en pacientes tratados con **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Debido a las propiedades inmunosupresoras del fingolimod, se debe considerar la vacunación contra el VPH antes de iniciar el tratamiento

con **GILENYA®**, teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación. Se recomienda realizar las pruebas habituales de diagnóstico temprano del cáncer, incluyendo la prueba de la citología vaginal.

### **Infecciones criptocóccicas**

En la etapa post-comercialización se han reportado infecciones criptocócica, incluyendo los casos de meningitis criptocócica fatal y las infecciones criptocócica diseminadas. Las infecciones criptocócica han ocurrido generalmente aproximadamente después de 2 años de tratamiento con **GILENYA®**, pero pueden ocurrir antes. Se desconoce la relación entre el riesgo de la infección criptocócica y la duración del tratamiento. Pacientes con signos y síntomas consistentes con infección criptocócica deben someterse a una pronta evaluación, diagnóstico y tratamiento.

### **Virus Varicela Zoster (VZV)**

Los pacientes sin un historial médico de varicela confirmado por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VZV deben someterse a una prueba de detección de anticuerpos contra el VZV antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**. Se recomienda la vacunación contra el VZV de pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con **GILENYA®**, después de lo cual debe iniciarse el tratamiento con **GILENYA®** durante un mes para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

Hay que pedir a los pacientes que reciban **GILENYA®** que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con **GILENYA®** y, antes de reanudar el tratamiento, se deben evaluar los riesgos y beneficios de su administración. Debe evitarse el uso de vacunas con virus atenuados.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que recibieron **GILENYA®** posterior a la comercialización (Farmacovigilancia) (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV por sus siglas en inglés) que generalmente sólo se presenta en pacientes inmunocomprometidos y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad severa. Se ha observado LMP en pacientes que no habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con LMP, pacientes que no fueron tratados con otros medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores concomitantemente, y no se encontraban bajo una condición médica-sistémica que causará una función comprometida del sistema inmunológico. La mayoría de los casos han ocurrido en pacientes tratados con **GILENYA®** durante al menos dos años. Aunque pareciera que el riesgo estimado aumenta con la exposición acumulada a lo largo del tiempo, se desconoce la relación entre el riesgo de padecer LMP y la duración del tratamiento.

Al primer signo ó síntoma de LMP, retirar el tratamiento con **GILENYA®** y realizar un diagnóstico apropiado.

Los síntomas típicos asociados al LMP son diversos, éstos progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración en la visión y cambios en el raciocinio, memoria y orientación que conducen a la confusión y cambios de la personalidad.

Durante las resonancias magnéticas (RM) periódicas (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de RM que puedan indicar la presencia de LMP. Ante una sospecha de LMP, se suspenderá el tratamiento con **GILENYA®** hasta que se haya descartado que el paciente la padece.

Los estudios de RM (Resonancia magnética) pueden evidenciar el LMP antes de la presencia de signos y síntomas clínicos. Se han reportado casos de LMP, mediante RM y la detección de DNA de JCV en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos y síntomas específicos de la LMP. Algunos de estos pacientes se volvieron LMP sintomáticos. Por lo tanto, el monitoreo con RM es de gran utilidad para detectar signos relacionados con LMP al encontrarse cualquier hallazgo sospechoso es conveniente realizar un seguimiento detallado para un diagnóstico temprano del LMP en caso de padecerlo.

Se ha detectado menor mortalidad y morbilidad después de la interrupción de la medicación para la esclerosis múltiple asociada a LMP en pacientes que inicialmente eran asintomáticos comparado con los pacientes sintomáticos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se asocian a la detección temprana de interrupción del tratamiento de la esclerosis múltiple o a otras diferencias en los pacientes.

### **Edema macular**

Se debe realizar un examen del fondo del ojo incluyendo la mácula para todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (véase la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS), en el 0.5% de los pacientes tratados con **GILENYA®** 0.5 mg, principalmente en los primeros 3 ó 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja realizar una exploración oftalmológica al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con **GILENYA®** los pacientes refieren trastornos de la vista, se debe efectuar una exploración del fondo de ojo y de la mácula.

En el programa de desarrollo clínico de **GILENYA®** se presentó un incremento de riesgo dosis dependiente de edema macular.

En estudios a dos años doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos con esclerosis múltiple, los pacientes presentaron edema macular con o sin síntomas visuales en el 1.5% (11/799) tratados con 1.25 mg de fingolimod, el 0.5% de los pacientes (4/783) tratados con 0.5mg de **GILENYA®** y 0.4% de los pacientes (3/773) tratados con placebo. El edema macular se presentó predominantemente durante los primeros 3 a 4 meses del tratamiento. Estos ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para el edema macular. Los síntomas del edema macular incluían visión borrosa y disminución de la agudeza visual. El examen oftalmológico de rutina detectó edema macular en algunos pacientes asintomáticos. El edema macular generalmente se resuelve parcial o completamente con o sin tratamiento después de la interrupción del medicamento. Algunos pacientes presentaron pérdida residual de agudeza visual incluso después del tratamiento del edema macular. El edema macular también se han notificado en pacientes que toman **GILENYA®** en la post-comercialización (Farmacovigilancia) generalmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

No se ha evaluado la continuación de **GILENYA®** en pacientes que desarrollan edema macular. La decisión de interrumpir o no el tratamiento con **GILENYA®** debe incluir una evaluación riesgo-beneficio. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia posterior a recaídas.

### **Edema Macular en pacientes con Historial de Uveítis o Diabetes Mellitus**

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares durante el tratamiento con **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La incidencia de edema macular incrementa en pacientes con esclerosis múltiple con antecedentes de uveítis. En la experiencia de ensayos clínicos combinados en pacientes adultos con esclerosis múltiple con todas las dosis de fingolimod, la tasa de edema macular fue de aproximadamente el 20% en pacientes con antecedentes de uveítis frente al 0.6% de aquellos in antecedentes de uveítis. No se ha estudiado **GILENYA®** en pacientes afectados de esclerosis múltiple y diabetes mellitus a la par. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de una exploración oftalmológica realizando el examen del fondo del ojo, incluyendo la mácula antes de instaurar la terapia con **GILENYA®** y a los 3-4 meses después del inicio del tratamiento, así como de exploraciones regulares durante la misma.

No se ha evaluado la posibilidad de proseguir el tratamiento con **GILENYA®** en los pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con **GILENYA®**, es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente.

### **Bradiarritmia y bloqueo atrioventricular**

El inicio del tratamiento con **GILENYA®** se acompaña de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la primera dosis, la frecuencia cardíaca empieza a disminuir en un plazo de una hora y la disminución es máxima dentro de las primeras 6 horas del día 1.

Después de la primera dosis, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en plazo de una hora, en el día 1, la disminución máxima de la frecuencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las primeras 6 horas y se recupera, aunque no a los niveles de referencia, entre 8 y 10 horas después de la dosis. Debido a la variación diurna fisiológica, hay un segundo período de disminución de la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis. En algunos pacientes, la disminución de la frecuencia cardíaca durante el segundo período es más pronunciada que la disminución observada en las primeras 6 horas.

La frecuencia cardíaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos, y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos ocurrió en raras ocasiones. En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos, se notificaron reacciones adversas de bradicardia sintomática después de la primera dosis en el 0.6% de los pacientes que recibieron **GILENYA®** 0,5 mg y en el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que experimentaron bradicardia en general eran asintomáticos, pero algunos pacientes experimentaron hipotensión, mareos, fatiga, palpitaciones y / o dolor de pecho que generalmente se resolvieron dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Pacientes con algunas afecciones preexistentes (p. Ej., Cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada, antecedentes de bradicardia sintomática, antecedentes de síncope recurrente, apnea del sueño grave no tratada, bloqueo AV, bloqueo del corazón sinoauricular) pueden tolerar mal la bradicardia inducida por **GILENYA®** o experimentar trastornos graves del ritmo después de la primera dosis de **GILENYA®**. Antes del tratamiento con **GILENYA®**, estos pacientes deben someterse a una evaluación cardíaca realizada por un médico debidamente capacitado para realizar dicha evaluación y, si se tratan con **GILENYA®**, deben monitorizarse durante la noche con ECG continuo en un centro médico después de la primera dosis.

Con la administración continua, la frecuencia cardíaca regresa al valor inicial en el curso de un mes de tratamiento crónico (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). En los pacientes que reciben 0.5 mg de fingolimod (**GILENYA®**), dicha disminución de la frecuencia cardíaca es de 8 latidos por minuto, en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes adultos e inferior a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. Los pacientes con bradicardia eran generalmente asintomáticos, pero algunos de ellos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con **GILENYA®** se ha asociado con retrasos de la conducción aurículo-ventricular, casi siempre en la forma de bloqueos aurículo-ventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos aurículo-ventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 0.2% de los pacientes que recibieron 0.5 mg de fingolimod (**GILENYA®**) durante los estudios clínicos. Los trastornos de la conducción eran normalmente transitorios, asintomáticos, usualmente no requerían tratamiento y se resolvían en las primeras 24 horas de tratamiento. Se han reportado casos aislados de bloqueo aurículo-ventricular transitorio que se resuelven completamente y de forma espontánea durante el uso post- comercialización de **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Por lo tanto al inicio del tratamiento **GILENYA®**, se recomienda que todos los pacientes sean observados, con mediciones del pulso y de la presión arterial cada hora, por un período de 6 horas para detectar signos y síntomas de la bradicardia. Todos los pacientes deben tener un electrocardiograma realizado antes del tratamiento y al final del período de observación de 6 horas. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la dosis, se debe instaurar un tratamiento adecuado, si procede, y es necesario someter a observación al paciente hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente requiere una intervención farmacológica durante el periodo de observación al inicio del tratamiento, se deberá instaurar vigilancia médica en un centro médico y deberá vigilarse de la misma forma la segunda dosis de **GILENYA®**.

Deben tomarse las mismas precauciones que para la primera dosis cuando los pacientes pasan de la dosis diaria de 0.25 mg a la de 0.5 mg.

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar adicionalmente:

- Si la frecuencia cardíaca a las 6 horas -después de la primera dosis- es menor a 45 latidos/min en pacientes adultos, 55 latidos /min en pacientes pediátricos mayores a 12 años o 60 latidos/minuto en pacientes

pediátricos de 10 a 12 años o es el valor más bajo después de la dosis (lo que sugiere que el máximo efecto farmacodinámico en el corazón aún no se ha manifestado), ó

- si el ECG a las 6 horas después del inicio del tratamiento muestran un bloqueo aurículo-ventricular de nueva aparición de segundo grado ó mayor.

Sí el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un intervalo QTc  $\geq$  500 ms, los pacientes deben ser monitoreados durante toda la noche.

Debido al riesgo de alteraciones graves del ritmo cardíaco, **GILENYA®** no debe utilizarse en pacientes con bloqueo seno-atrial del corazón, un historial de bradicardia sintomática o síncope recurrente. Como una bradicardia significativa puede ser mal tolerada en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, **GILENYA®** no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección CONTRAINDICACIONES). En pacientes que no esté contraindicado **GILENYA®**, si se considera el tratamiento, deberá buscarse la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con el fin de determinar el seguimiento clínico más adecuado, el cual debería incluir una estrategia de monitorización durante toda la noche.

**GILENYA®** no se ha estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase I a y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular tipo torsades (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia (ver sección CONTRAINDICACIONES).

La experiencia con **GILENYA®** es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (como verapamilo o diltiazem), u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (por ejemplo, digoxina o ivabradina). Como el inicio del tratamiento con **GILENYA®** también se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca (ver sección Bradiarritmias), el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con **GILENYA®** puede estar asociado con bradicardia severa y bloqueo cardíaco. Debido al potencial efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con **GILENYA®** no debe generalmente iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con estas sustancias. Si se considera el tratamiento con **GILENYA®**, deberá buscarse la asesoría de un cardiólogo en relación al cambio en la terapia con fármacos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o sobre la adecuada vigilancia para el inicio del tratamiento (el cual debería durar toda la noche) (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Si la terapia con **GILENYA®** se interrumpe durante más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular pueden reaparecer tras la reintroducción del tratamiento con **GILENYA®**, y deben aplicarse las mismas precauciones que para la primera dosis. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de un día o más. Durante las semanas 3 y 4 del tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción del tratamiento de más de 7 días.

### **Bloqueo atrioventricular**

El inicio del tratamiento con **GILENYA®** ha provocado retrasos transitorios en la conducción AV. En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos, el bloqueo AV de primer grado después de la primera dosis ocurrió en 4.7% de los pacientes que recibieron **GILENYA®** y en 1.6% de los pacientes que recibieron placebo. Los datos estudios de pacientes con monitoreo Holter de 24 horas después de su primera dosis (N = 351 que recibieron **GILENYA®** y N = 346 que recibieron placebo), los bloqueos AV de segundo grado (Mobitz Types I [Wenckebach] o bloqueos AV 2: 1 se produjo en el 4% (N = 14) de los pacientes que recibieron **GILENYA®** y en el 2% (N = 7) de los pacientes que recibieron placebo. De los 14 pacientes que recibieron **GILENYA®** 7 pacientes tuvieron bloqueo AV 2: 1 (5 pacientes dentro de las primeras 6 horas después de la dosis y 2 pacientes después de 6 horas después de la dosis) Todos los bloqueos AV de segundo grado con placebo fueron Mobitz Tipo I y ocurrieron después de las primeras 12 horas posteriores a la dosis.

Las anomalías de conducción generalmente fueron transitorias y asintomáticas, y se resolvieron dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento, pero en ocasiones requirieron tratamiento con atropina o isoproterenol.

En la configuración posterior a la comercialización, se observó un bloqueo AV de tercer grado y un bloqueo AV con escape de unión durante el período de observación de la primera dosis de 6 horas con GILENYA. Se han producido eventos aislados de inicio tardío, que incluyen asistolia transitoria y muerte inexplicable, dentro de las 24 horas de la primera dosis. Estos eventos fueron confundidos por medicamentos concomitantes y / o enfermedades preexistentes, y la relación con GILENYA® es incierta. También se reportaron casos de síncope después de la primera dosis de GILENYA®.

### **Función hepática**

Las elevaciones de las enzimas hepáticas pueden ocurrir en pacientes que reciben GILENYA®. Los niveles recientes (es decir, dentro de los últimos 6 meses) de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles antes del inicio del tratamiento con GILENYA® y se deben monitorear periódicamente durante el tratamiento y hasta dos meses después de la finalización del tratamiento con GILENYA®. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos se registró la elevación de las transaminasas hepáticas (en especial de ALT) tres veces del límite normal superior (ULN) o mayor ocurrieron en el 14% de los pacientes tratados con GILENYA® 0.5mg y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de 5 veces del ULN o mayor ocurrieron en el 4.5% de los pacientes tratados con GILENYA® y en el 1% de los pacientes tratados con placebo.

Se ha producido una lesión hepática clínicamente significativa en pacientes tratados con GILENYA® en la fase post-comercialización (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los signos de daño hepático, que incluyen enzimas hepáticas séricas notablemente elevadas y bilirrubina total elevada, aparecieron 10 días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante hepático.

La mayoría de las elevaciones ocurrieron dentro de los primeros 6 a 9 meses después de iniciar el tratamiento. En estudios clínicos, GILENYA® se suspendió cuando la elevación superó 5 veces el ULN. Los niveles séricos de transaminasas volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de GILENYA®. La recurrencia de las elevaciones de las transaminasas hepáticas se produjo cuando se reinició el tratamiento en algunos pacientes.

Se han notificado casos de lesión hepática con hepatitis hepatocelular y / o colestásica con GILENYA® en la etapa posterior a la comercialización (Farmacovigilancia).

Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de daño hepático. Deben determinarse de inmediato las cifras de transaminasas hepáticas y la bilirrubina en pacientes que refieran síntomas indicativos de insuficiencia hepática, (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga reciente o empeoramiento de esta, anorexia o ictericia y/o coluria).

En este contexto clínico, si el paciente tiene cifras de la ALT mayor de tres veces el intervalo de referencia y las cifras de bilirrubina sérica total duplican las del intervalo de referencia, se debe interrumpir el tratamiento con GILENYA®. El tratamiento no debe reanudarse a menos que se pueda establecer una etiología alternativa probable para los signos y síntomas de daño hepático.

GILENYA® debería suspenderse si se confirma una lesión hepática significativa. Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden tener un mayor riesgo de desarrollo de enzimas hepáticas elevadas al tomar GILENYA®.

Debido a que la exposición a GILENYA® se duplica en pacientes con insuficiencia hepática grave, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Se han reportado casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en dosis de 0.5 mg en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los síntomas reportados incluyen aparición repentina de cefalea severa, náuseas, vómito, alteración del estado mental, trastornos visuales y crisis convulsivas. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar a cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha de PRES, el tratamiento con GILENYA® debe interrumpirse.

### Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

Al cambiar el tratamiento con otros medicamentos modificadores de la enfermedad al tratamiento con **GILENYA®**, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de la otra terapia con el fin de evitar un efecto inmunológico aditivo, mientras que al mismo tiempo se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**, deberá estar disponible para consulta una biometría hemática completa (BHC) (p.ej. después del retiro de la terapia previa) para asegurarse de que los efectos inmunológicos de este tipo de terapias (p.ej. citopenia) se hayan resuelto. En estudios clínicos los pacientes que recibieron **GILENYA®** no recibieron tratamiento concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticoesteroides o inmunomoduladores utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El uso de **GILENYA®** concomitante con otras terapias y también con corticoesteroides, podrían causar un incremento en el riesgo de la inmunosupresión.

Cuando cambie **GILENYA®** a medicamentos inmuno-moduladores o inmunosupresores, considere la duración de sus efectos y su mecanismo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos involuntarios.

Las decisiones específicas en cuanto a la dosificación y la duración del tratamiento con corticosteroides deben basarse en el juicio clínico. La administración concomitante de un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días de acuerdo con los protocolos de estudio) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo. Con base en estos datos, los ciclos cortos de corticosteroides (hasta 5 días) se pueden utilizar en combinación con **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

El tratamiento con **GILENYA®** se puede iniciar generalmente inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato.

#### *Natalizumab o teriflunomida*

Debido a la larga vida media del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere precaución con respecto a los posibles efectos inmunológicos aditivos al cambiar a los pacientes de estas terapias a **GILENYA®**. Respecto al momento del inicio del tratamiento con **GILENYA®**, se recomienda una cuidadosa evaluación caso por caso.

La eliminación del natalizumab toma generalmente hasta de 2 a 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar varios meses hasta 2 años. El procedimiento de eliminación acelerado está descrito en la información para prescribir de la teriflunomida.

#### *Alemtuzumab*

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab, descritos en su información para prescribir, no se recomienda iniciar el tratamiento con **GILENYA®** después del tratamiento con alemtuzumab a menos que los beneficios del tratamiento con **GILENYA®** superen claramente a los riesgos para el paciente.

#### **Efectos respiratorios**

Las reducciones de la dosis dependiente del volumen espiratorio forzado durante 1 segundo (FEV1) y la capacidad pulmonar de difusión para el Monóxido de Carbono (DLCO) se observó en pacientes tratados con **GILENYA®** tan pronto como 1 mes posterior al inicio del tratamiento. En un estudio controlados con placebo a dos años en pacientes adultos, la reducción del estado basal en el porcentaje de valores predichos para el FEV1 en el momento de la última evaluación del medicamento fue del 2.8% para **GILENYA®** 0.5 mg y del 1.0% para el placebo. Para la capacidad pulmonar de difusión pulmonar (DLCO), la reducción del valor inicial en el porcentaje de valores predichos en el momento de la última evaluación del medicamento fue de 3.3% para **GILENYA®** 0.5mg y 0.5% para placebo. Los cambios en el FEV1 parecen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento. No hay suficiente información para determinar la reversibilidad de la disminución de DLCO después de la suspensión del medicamento. En estudios controlados con placebo en pacientes adultos con esclerosis múltiple se reportó disnea en el 9% de los pacientes que recibieron **GILENYA®** 0.5 mg y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Varios pacientes suspendieron el tratamiento con **GILENYA®** debido a una disnea

inexplicable durante los estudios de extensión (no controlados). **GILENYA®** no se ha probado en pacientes con esclerosis múltiple con función respiratoria comprometida. La evaluación espirométrica de la función respiratoria y la evaluación de DLCO deben realizarse durante la terapia con **GILENYA®** si está clínicamente indicado.

### **Riesgo Fetal**

Según estudios en animales, **GILENYA®** puede causar daño fetal. Debido a que se lleva aproximadamente 2 meses en eliminar **GILENYA®** del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben emplear un anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante 2 meses después de interrumpir el tratamiento con **GILENYA®**.

### **Aumento de la Presión Arterial**

En estudios clínicos controlados en pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con **GILENYA®** 0.5 mg se observó un aumento en la presión sistólica de un promedio de aproximadamente 3 mmHg y en la presión diastólica un promedio de aproximadamente 2 mmHg en comparación con placebo, detectados por primera vez después de aproximadamente un mes del inicio del tratamiento y persistiendo con este. La hipertensión fue reportada como una reacción adversa en 8% de los pacientes tratados con **GILENYA®** 0.5 mg y en 4% de los pacientes tratados con placebo. La presión arterial debe ser monitoreada durante el tratamiento con **GILENYA®**.

### **Carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas**

Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas (como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel) en los pacientes tratados con **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En los pacientes con factores de riesgo de padecer cáncer cutáneo, se recomienda la exploración periódica de la piel. Se debe advertir a los pacientes tratados con **GILENYA®** de no exponerse a la luz solar sin protección, debido al riesgo de padecer cáncer de piel.

### **Linfomas**

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y el entorno posterior a la comercialización. Los casos reportados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide), (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

### **Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) después de la interrupción de GILENYA®**

En la etapa de post-comercialización se han notificado casos de exacerbación grave de la enfermedad después de la interrupción de **GILENYA®**.

Esto generalmente se observó dentro de las 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con **GILENYA®**, pero también se informó hasta las 24 semanas posteriores a la interrupción de **GILENYA®**. Por lo tanto, se recomienda tener precaución al detener el tratamiento con **GILENYA®**. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con **GILENYA®** se debe monitorear a los pacientes, para detectar signos y síntomas relevantes, se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

### **Lesiones tumefactas**

Durante el uso comercial del producto se han descrito casos raros de lesiones tumefactas asociadas a la recaída de esclerosis múltiple. En caso de recaídas graves, se debe realizar una RM para descartar la presencia de lesiones tumefactas. El médico debe evaluar los riesgos-beneficios de cada caso particular para la suspensión definitiva del tratamiento con **GILENYA®**.

### **Suspensión definitiva del tratamiento**

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con **GILENYA®**, es necesario que el médico esté al tanto de que fingolimod permanece en la sangre y ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 ó 2 meses tras la suspensión del tratamiento, (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA). La instauración de otras terapias durante este período dará por resultado una exposición

concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con **GILENYA®** puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario proceder con prudencia.

Consulte también la sección anterior: Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) después de la interrupción con **GILENYA®**.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

En la etapa posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea, urticaria y angioedema con **GILENYA®**. **GILENYA®** está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a fingolimod o cualquiera de sus componentes. (ver SECCIÓN CONTRAINDICACIONES).

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores)**

Se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**.

#### **Embarazo, riesgo fetal, anticoncepción**

Debido a los posibles riesgos graves para el feto, en las mujeres en edad fértil es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento con **GILENYA®**. Se debe ofrecer orientación médica sobre el riesgo de efectos nocivos en el feto que conlleva el tratamiento.

Durante el tratamiento con **GILENYA®**, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 2 meses posteriores a su interrupción. Si una mujer se embaraza durante el tratamiento con **GILENYA®**, se debe considerar la suspensión definitiva del tratamiento teniendo en cuenta el equilibrio individual de los beneficios y los riesgos tanto para la madre como para el feto. (ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA Y PRECAUCIONES GENERALES- Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) después de la interrupción de **GILENYA®**).

## **VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

#### **Registro de exposición al embarazo**

Existe un registro que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a **GILENYA®** durante el embarazo.

#### **Resumen de riesgo**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los datos disponibles en el ser humano (datos obtenidos durante el periodo comercial y de la información del registro de embarazos) sugieren que el uso de **GILENYA®** se asocia a un aumento de la prevalencia de malformaciones congénitas significativas en comparación con la población general.

Durante el tratamiento, las mujeres no deben embarazarse y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con **GILENYA®**, se debe considerar la suspensión definitiva del tratamiento, considerando los riesgos-beneficios tanto para la madre como para el feto.

Se debe ofrecer orientación médica sobre el riesgo de efectos nocivos en el feto asociados con el tratamiento y se debe realizar [un examen de seguimiento médico posterior \(p. ej., ultrasonido\)](#). Además, se debe considerar la posibilidad de una agudización grave de la enfermedad mujeres que interrumpen el tratamiento con **GILENYA®** debido a un embarazo o a la intención de embarazarse, las pacientes deben consultar con su médico las posibles alternativas (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Los estudios de reproducción en ratas han demostrado que **GILENYA®** induce teratogénesis a partir de una dosis correspondiente a 2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 0.5 mg. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo muerte fetal y defectos orgánicos, especialmente

tronco arterioso persistente y defecto septal ventricular. Además, se sabe que el receptor afectado por fingolimod (receptor de esfingosina-1-fosfato) está involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis. El uso de **GILENYA®** en mujeres que están o pueden quedar embarazadas sólo debe considerarse si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Estudios de EE. UU., Canadá, los principales países de la UE (Unión Europea) y países de América del Sur han demostrado que el riesgo de defectos de nacimiento en la población de esclerosis múltiple (EM) es similar al de la población general. Para los abortos espontáneos y los nacidos muertos, el riesgo de fondo en la población de EM en los EE. UU. Parece ser similar al de la población general de EE. UU.

### Consideraciones clínicas

Si se interrumpe el tratamiento con **GILENYA®** debido al embarazo o a una planificación de embarazo, (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).- *Retorno de la actividad de la enfermedad (rebote) después de la interrupción y suspensión definitiva del tratamiento con GILENYA®.*

### Trabajo de Parto

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

### Datos en seres humanos

En más de 600 embarazos prospectivos informados durante la comercialización de fingolimod que dieron lugar a recién nacidos vivos, mortinatos o interrupción del embarazo por anomalías fetales tras la exposición materna con **GILENYA®** durante la gestación, el porcentaje de malformaciones congénitas significativas fue del 5% aproximadamente. La prevalencia de malformaciones congénitas significativas en la población general es de entre un 2% - 4%.

Los tipos de malformaciones descritas para **GILENYA®** son similares a las observadas en la población general, las malformaciones significativas comunes son:

- Cardiopatías congénitas, como defectos en el tabique interauricular e interventricular, tetrada de Fallot.
- Anomalías renales.
- Anomalías músculo-esqueléticas.

No hay evidencia de agrupación de anomalías congénitas específicas con **GILENYA®**.

### Datos en animales

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0.1 mg/kg o superiores. Una dosis de 0.1 mg/kg en ratas corresponde a 2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 0.5 mg. Las malformaciones fetales viscerales más comunes incluyeron tronco arterioso persistente y defectos del tabique ventricular. Se observó un aumento en la pérdida post-implantación en ratas a 1 mg/kg y más, y una disminución en los fetos viables a 3 mg/kg. Fingolimod no fue teratogénico en conejos, sin embargo, se observó un aumento de la mortalidad embrio-fetal a dosis de 1.5 mg/kg y mayores, y una disminución en fetos viables, así como retraso del crecimiento fetal a 5 mg/kg. Una dosis de 1.5 mg/kg en ratas corresponde a una exposición similar en humanos a la dosis recomendada de 0.5 mg.

Los datos disponibles no sugieren que **GILENYA®** se asocie con un mayor riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón.

En ratas, la supervivencia de la generación F1 de crías se redujo en el periodo posparto temprano a dosis que no causan toxicidad materna. Sin embargo, los pesos corporales, el desarrollo, la conducta y la fertilidad de F1 no se vieron afectados por el tratamiento con fingolimod.

### Lactancia

### Resumen de Riesgo

El fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. No existen datos sobre los efectos de **GILENYA®** en bebés amamantados o los efectos de **GILENYA®** sobre la producción de leche. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de que el fingolimod produzca

reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben **GILENYA®** no deben dar alimentación al seno materno a sus bebés.

### **Mujeres y hombres en edad fértil**

#### **Pruebas de embarazo**

En las mujeres en edad fértil es necesario verificar que no se encuentren embarazadas antes de comenzar el tratamiento con **GILENYA®**.

#### **Anticoncepción**

Antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**, las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre la posibilidad de un grave riesgo para el feto y la necesidad de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **GILENYA®**. Puesto que toma aproximadamente 2 meses eliminar el compuesto del cuerpo después de la interrupción del tratamiento (ver sección **PRECAUCIONES GENERALES**) el riesgo potencial para el feto puede persistir y debe buscarse la anticoncepción durante este periodo.

#### **Infertilidad**

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod estaría asociado con un mayor riesgo de reducción de la fertilidad.

## **VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de Seguridad**

La población de seguridad de **GILENYA®** se deriva a partir de dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo y un estudio clínico controlado con activo de fase III en pacientes con esclerosis múltiple recurrente. Este incluye un total de 2,431 pacientes que recibieron **GILENYA®** en dosis de 0.5 ó 1.25 mg. El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un estudio clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un estudio clínico controlado con placebo de 2 años en 728 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (placebo: 355). En los datos combinados de estos dos estudios, las reacciones adversas más graves con la dosis terapéutica recomendada de 0.5 mg fueron las infecciones, el edema macular y los bloqueos aurículo-ventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) con la dosis de 0.5 mg fueron: cefalea, aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. El efecto adverso más frecuente notificado con una incidencia superior al 1% que lleva a la interrupción del tratamiento fue de elevaciones de ALT (2.2 %) con **GILENYA®** 0.5 mg.

Las reacciones adversas para fingolimod del estudio D2302 (TRANSFORMS), un estudio clínico comparativo con interferón beta-1a, de 1 año de duración, efectuado en 849 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo si se toma en consideración la diferente duración de los estudios.

### **Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos**

La Tabla 1 presenta la frecuencia de las reacciones adversas (ADR) notificadas en el análisis agrupado de los estudios controlados con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se citan agrupadas conforme a la clase órgano,-aparato -sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ).

**Tabla 1** Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en estudios clínicos

| Clase principal de órgano<br>Término Preferido                                    | Fingolimod<br>0.5 mg<br>N=783<br>% | Placebo<br>N=773<br>% | Rango de<br>frecuencia para<br>la dosis de<br>0.5 mg |
|---|------------------------------------|-----------------------|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>  |                                    |                       |  |
| Influenza   | 11.4                               | 8.4                   | Muy frecuente  |
| Sinusitis   | 10.9                               | 8.3                   | Muy frecuente  |
| Bronquitis  | 8.2                                | 4.5                   | Frecuente  |
| Herpes zóster   | 2.0                                | 0.9                   | Frecuente  |
| Pitiriasis versicolor   | 1.8                                | 0.4                   | Frecuente  |
| Neumonía  | 0.9                                | 0.1                   | Infrecuente  |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y polipos)</b> |                                    |                       |  |
| Carcinoma Basocelular   | 1.8                                | 0.6                   | Frecuente  |
| Melanoma  | 0.1                                | 0.3                   | Infrecuente**  |
| Sarcoma de Kaposi   | 0                                  | 0                     | Muy raro**   |
| <b>Trastornos cardiacos</b>   |                                    |                       |  |
| Bradicardia   | 2.6                                | 0.9                   | Frecuente  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>  |                                    |                       |  |
| Cefalea   | 24.5                               | 22.6                  | Muy frecuente  |
| Mareos  | 8.8                                | 8.4                   | Frecuente  |
| Migraña   | 5.7                                | 3.6                   | Frecuente  |
| Convulsiones  | 0.9                                | 0.3                   | Infrecuente  |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible                                    | 0.0                                | 0.0                   | Raro*  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |                                    |                       |  |
| Diarrea   | 12.6                               | 9.6                   | Muy frecuente  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>          |                                    |                       |  |
| Astenia   | 1.9                                | 0.8                   | Frecuente  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                     |                                    |                       |  |
| Dolor de espalda  | 10.0                               | 8.9                   | Muy frecuente  |
| <b>Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo</b>                              |                                    |                       |  |
| Eccema  | 2.7                                | 1.9                   | Frecuente  |
| Prurito   | 2.7                                | 2.2                   | Frecuente  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>  |                                    |                       |  |
| Aumento de enzimas hepáticas (aumento de ALT, GGT, AST)                           | 15.2                               | 4.1                   | Muy frecuente  |
| Aumento de triglicéridos en la sangre   | 2.0                                | 0.9                   | Frecuente  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                        |                                    |                       |  |
| Tos   | 12.3                               | 11.3                  | Muy frecuente  |
| Disnea  | 9.1                                | 7.0                   | Frecuente  |
| <b>Trastornos oculares</b>  |                                    |                       |  |
| Visión borrosa  | 4.2                                | 2.5                   | Frecuente  |

| Clase principal de órgano<br>Término Preferido      | Fingolimod<br>0.5 mg<br>N=783<br>% | Placebo<br>N=773<br>% | Rango de<br>frecuencia para<br>la dosis de<br>0.5 mg |
|---|------------------------------------|-----------------------|--|
| Edema macular                                       | 0.5                                | 0.4                   | Infrecuente  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                        |                                    |                       |  |
| Hipertensión  | 8.0                                | 3.6                   | Frecuente  |
| <b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</b> |                                    |                       |  |
| Linfopenia  | 6.8                                | 0.3                   | Frecuente  |
| Leucopenia  | 2.2                                | 0.1                   | Frecuente  |
| Trombocitopenia [223]                               | 0.3                                | 0.0                   | Infrecuente  |

\* No se informó en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición estimada de aproximadamente 10,000 pacientes a fingolimod en todos los estudios clínicos .

\*\* La categoría de frecuencia y evaluación de riesgo se basó en una exposición estimada de más de 24,000 pacientes con fingolimod 0.5 mg en todos los estudios clínicos.

#### Reacciones adversas notificadas espontáneamente y descritas en la literatura médica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la Tabla 2 se han comunicado después de la autorización de comercialización de GILENYA® a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no es posible calcular con precisión su frecuencia y por lo tanto se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema.

Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (frecuencia desconocida)

#### Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento, [anemia hemolítica autoinmunitaria](#)

#### Trastornos del sistema nervioso

[Agudización grave](#) de la enfermedad después de la interrupción de GILENYA® (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)

#### Trastornos hepato biliares

[Daño hepático](#)

#### Trastornos gastrointestinales

[Nauseas](#)

#### Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo

[Mialgia, Artralgia](#)

#### Exploraciones complementarias

[Peso disminuido](#)

## Infecciones

En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, el porcentaje general de infecciones (65.1%) con la dosis de 0.5 mg fue semejante al del placebo. No obstante, hubo más casos de bronquitis, herpes zoster y neumonías en los pacientes que recibieron **GILENYA®**. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa del 1.6% en el grupo de 0.5 mg de fingolimod frente a 1.4% en el grupo de placebo.

La administración conjunta de un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días de acuerdo con los protocolos del estudio) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo (ver sección PRECAUCIONES GENERALES y sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Durante la comercialización del producto se han notificado caso de infección por el VPH, incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el VPH, en pacientes tratados con **GILENYA®** (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de infecciones por patógenos oportunistas: **virales** (p. ej., VJC el cual provoca LMP, **el virus del herpes simple o de la varicela-zóster, que pueden provocar meningitis o encefalitis**), micóticas (p. ej., criptocócicas, **que producen** , meningitis criptocócica) y bacterianas, (p. ej., micobacteriosis atípica), algunos de los cuales han sido fatales (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

## Edema macular

En los estudios clínicos, se registraron casos de edema macular en el 0.5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0.5 mg de fingolimod (**GILENYA®**) y en el 1.1% de los pacientes tratados con la dosis más elevada de 1.25 mg.

La mayoría de los casos descritos en los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple ocurrieron durante los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o una menor agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les diagnosticó el edema durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o se resolvía de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es del 20% en los pacientes con dichos antecedentes y del 0.6% en los pacientes sin antecedentes).

No se ha estudiado la administración de **GILENYA®** en pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con dosis de 2.5 ó 5 mg de fingolimod (**GILENYA®**) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe esperar que los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus sean más propensos a padecer edemas maculares (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

## Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con **GILENYA®** reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y puede asociarse a retrasos en la conducción aurículo-ventricular (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca tras la ingestión de la primera dosis se registró 4 ó 5 horas después de la toma, con disminuciones de la frecuencia cardíaca media de 8 latidos por minuto con **GILENYA®** 0.5 mg. La segunda dosis puede provocar una disminución leve adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en los pacientes tratados con **GILENYA®** 0.5 mg. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el estudio clínico, se detectó un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma) posterior al inicio del tratamiento en el 4.7% de los pacientes del grupo de **GILENYA®** 0.5 mg, en el 2.8% de los pacientes del grupo de interferón beta-1a intramuscular y en el 1.6% de los pacientes del grupo del placebo. También se detectó un bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado en menos del 0.2% de los pacientes del grupo de **GILENYA®** 0.5 mg.

En la experiencia post-comercialización, se han observado casos aislados de bloqueo aurículo-ventricular transitorios que se resuelven completamente de forma espontánea durante el período de observación de seis horas después de la primera administración de **GILENYA®**. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en los estudios clínicos como en la experiencia post-comercialización suelen ser transitorios, asintomáticos y se resuelven en un plazo de 24 horas durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes no necesitaron intervención médica, sólo un paciente, en los estudios clínicos, del grupo de 0.5 mg recibió isoprenalina contra un bloqueo aurículo-ventricular asintomático de segundo grado Mobitz I.

En la experiencia post-comercialización, se han producido eventos aislados, incluyendo asistolia transitoria y muerte sin causa aparente dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis. Estos casos han sido confundidos por los medicamentos concomitantes y/o enfermedades pre-existentes. La relación de estos eventos con **GILENYA®** es incierta.

### **Presión arterial**

En los estudios clínicos sobre esclerosis múltiple, la dosis de 0.5 mg de fingolimod (**GILENYA®**) se asoció a un aumento leve de casi 1 mmHg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió con el tratamiento continuo. Se registró hipertensión en el 6.5% de los pacientes del grupo de **GILENYA®** 0.5 mg y en el 3.3% de los pacientes del grupo del placebo.

### **Función hepática**

El aumento de las enzimas hepáticas (principalmente elevación de ALT) ha sido reportado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con **GILENYA®**. En los estudios clínicos, el 8.0% y el 1.8% de los pacientes tratados con 0.5 mg de **GILENYA®** experimentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de  $\geq 3x$  ULN y  $\geq 5x$  ULN, respectivamente, en comparación con las cifras correspondientes en el grupo de placebo de 1.9% y 0.9%, respectivamente. La mayoría de las elevaciones ocurrieron dentro de 6-9 meses. Los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente 2 meses después de suspender el tratamiento con **GILENYA®**. En los pocos pacientes que experimentaron aumentos de ALT de  $\geq 5x$  ULN y que continuaron en tratamiento con **GILENYA®**, los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

### **Sistema respiratorio**

Durante el tratamiento con fingolimod, se observaron ligeras reducciones, dependientes de la dosis, del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), que comenzaron al mes 1 y después permanecieron estables. Al mes 24, la reducción con respecto a los valores iniciales, expresada en porcentaje del FEV<sub>1</sub> previsto, fue del 2.7% con 0.5 mg de fingolimod y del 1.2% con el placebo; esta diferencia desapareció al suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones al mes 24 fueron del 3.3% con 0.5 mg de fingolimod y del 2.7% con el placebo.

### **Convulsiones**

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo el estado epiléptico, con el uso de **GILENYA®** en ensayos clínicos y en el entorno posterior a la comercialización. Se desconoce si existe una relación con los efectos de la esclerosis múltiple sola, con **GILENYA®** o con una combinación de ambos.

### **Descripción de aspectos de seguridad de especial Interés**

#### **Episodios vasculares**

En estudios clínicos de fase III, ocurrieron casos raros de enfermedad oclusiva arterial periférica en pacientes tratados con dosis elevadas de **GILENYA®** (1.25 o 5.0 mg). También se ha reportado en los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización casos raros de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos con dosis de 0.5 mg, a pesar de que no se ha establecido una relación causal.

## Linfomas

Se han dado casos de linfoma en los estudios clínicos y el entorno posterior a la comercialización. Los casos reportados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide) (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

## Poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores)

En el ensayo pediátrico controlado, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos (de 10 a 18 años de edad) que recibieron **GILENYA®** 0.25 mg o 0.5 mg diarios, fue similar al observado en pacientes adultos.

En el estudio pediátrico, se informaron casos de convulsiones en el 5.6% de los pacientes tratados con fingolimod y en el 0.9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

## IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Interacciones Farmacodinámicas

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo los corticosteroides) deben ser administrados concomitantemente con precaución, debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunológico. Las decisiones específicas en cuanto a la dosificación y la duración del tratamiento concomitante con corticosteroides deben basarse en el juicio clínico. La administración concomitante de un ciclo corto de corticosteroides (hasta 5 días de acuerdo con los protocolos de estudio) no aumentó la tasa global de infección en los pacientes tratados con fingolimod en los estudios clínicos de fase III, en comparación con placebo (ver sección PRECAUCIONES GENERALES Y sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

También se debe tener precaución cuando se cambia a pacientes de terapias de acción prolongada con efectos inmunes como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona (ver sección PRECAUCIONES GENERALES: TRATAMIENTO PREVIO CON INMUNOSUPRESORES O INMUNOMODULADORES).

Cuando el fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15%, respecto a las cifras basales de inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con el diltiazem. El tratamiento con **GILENYA®** no debe iniciarse en pacientes tratados con beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio o aquellos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (como verapamilo o diltiazem), u otras sustancias que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (por ejemplo, digoxina o ivabradina), debido a los posibles efectos aditivos sobre la misma. Si se considera el tratamiento con **GILENYA®**, deberá buscarse la asesoría de un cardiólogo en relación al cambio en la terapia con fármacos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o sobre la vigilancia adecuada para el inicio del tratamiento (el cual debería durar toda la noche) (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Durante el tratamiento con **GILENYA®** y hasta dos meses después del mismo, las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas elaboradas con virus vivos atenuados entraña un riesgo de infección, por lo que debe evitarse durante el tratamiento con **GILENYA®** y hasta 2 meses del tratamiento con **GILENYA®** (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y sección PRECAUCIONES GENERALES).

### Interacciones farmacocinéticas

Fingolimod se elimina principalmente a través del citocromo P450 4F2 (CYP4F2) y posiblemente otras isoenzimas CYP4F. Los estudios in vitro en hepatocitos indicaron que CYP3A4 puede contribuir al metabolismo de fingolimod en el caso de fuerte inducción de CYP3A4.

### Medicamentos con intervalo QT prolongado

**GILENYA®** no se ha estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT están asociados con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Desde el inicio del tratamiento con **GILENYA®** se observó una disminución de la frecuencia cardíaca y una prolongación del intervalo QT, los pacientes que son tratados con medicamentos que prolongan

el intervalo QT pueden ocasionar torsades de pointes (por ejemplo, citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) los pacientes deben ser monitoreados durante la noche con ECG continuo en una institución médica. (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y sección PRECAUCIONES GENERALES).

### **Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inhibir el metabolismo de otros tratamientos concomitantes**

Los estudios de inhibición *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos con sustratos metabólicos específicos indicaron que fingolimod y fingolimod-fosfato tienen poca capacidad, o ninguna en absoluto, para inhibir la actividad de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 (únicamente fingolimod)). Así pues, es poco probable que fingolimod o el fingolimod-fosfato vayan a reducir la depuración de fármacos que son sustratos metabólicos de las principales isoformas del sistema CYP.

### **Capacidad de fingolimod y de fingolimod-fosfato para inducir su propio metabolismo o el metabolismo de otros tratamientos concomitantes o ambos metabolismos a la vez.**

Se examinó el potencial del fingolimod para inducir el ARNm del CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (P-gp) o la actividad del CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y del CYP4F2 en hepatocitos humanos primarios. El fingolimod no indujo el ARNm, ni la actividad de las diferentes enzimas del CYP450 y de la ABCB1 con respecto al control con vehículo, de modo que no cabe esperar una inducción clínicamente importante de las enzimas estudiadas del CYP450 o de la ABCB1 (P-gp) por parte del fingolimod a las concentraciones terapéuticas. Los experimentos *in vitro* no proporcionaron una indicación de la inducción del CYP por fingolimod-fosfato.

### **Potencial de fingolimod y fingolimod-fosfato para inhibir el transporte activo de medicamentos concomitantes**

Con base en los datos *in vitro*, no se espera que fingolimod, ni fingolimod-fosfato, inhiban la captación de medicamentos concomitantes y/o productos biológicos transportados por el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) o el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP). De manera semejante, no se espera que inhiban el flujo de salida de los medicamentos concomitantes y/o productos biológicos transportado por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), por la bomba de excreción de sales biliares (BSEP), por la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2) o P-glicoproteína (P-gp) en concentraciones terapéuticas.

### **Anticonceptivos Orales**

La co-administración de fingolimod a 0.5 mg por día con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no produjo cambios en la exposición a los anticonceptivos orales. La exposición del Fingolimod y del fingolimod-fosfato fue consistente con la de estudios anteriores. No se han realizado estudios de interacciones con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos, sin embargo no se espera ningún efecto del fingolimod en la exposición a estos medicamentos.

### **Ciclosporina**

La farmacocinética de fingolimod en dosis únicas permaneció invariable durante la coadministración de ciclosporina en el estado estable, y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado estable tampoco se vio alterada por la administración del fingolimod en dosis únicas o repetidas (durante 28 días). Estos datos indican que es poco probable que el fingolimod reduzca o aumente la eliminación de los fármacos principalmente eliminados por el CYP3A4 y que la inhibición de CYP3A4 no es probable que reduzca el aclaramiento de fingolimod. La potente inhibición de los transportadores de P-gp, MRP2 y OATP1B1 no influye en la disposición de fingolimod.

### **Ketoconazol**

La administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en estado estable y una sola dosis de 5 mg de fingolimod dio lugar a un aumento moderado del ABC de fingolimod y fingolimod-fosfato (1.7 veces

mayor) por la inhibición de CYP4F2. Los pacientes que usan concomitantemente **GILENYA®** y ketaconazol sistémico deben ser monitoreados estrechamente, ya que el riesgo de reacciones adversas es mayor.

### **Vacunas**

**GILENYA®** reduce la respuesta inmune a la vacunación. La vacunación puede ser menos efectiva durante y hasta 2 meses después de la discontinuación del tratamiento con **GILEA®** (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA). Evitar el uso de vacunas atenuadas durante 2 meses después del tratamiento con **GILENYA®** debido al riesgo de infección. Si es posible se recomienda que los pacientes pediátricos, estén al día con todas las vacunas de acuerdo con la guía de vacunas previa al inicio de la terapia con **GILENYA®**.

### **Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras**

La terapia con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticosteroides) incrementan el riesgo de inmunosupresión y el riesgo de efectos aditivos del sistema inmunitario, por lo que se debe considerar si estas terapias se coadministraran con **GILENYA®**. Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, como el natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, la duración y el mecanismo de acción de estos medicamentos deben considerarse para evitar efectos inmunosupresores no deseados al iniciar la terapia con **GILENYA®**.

### **Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción atrioventricular (por ejemplo, bloqueadores beta o diltiazem)**

Es limitada la experiencia de pacientes que reciben terapia con **GILENYA®** simultánea con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción atrioventricular (por ejemplo: beta bloqueadores, digoxina o bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca, como diltiazem o verapamilo). Debido a que el inicio del tratamiento con **GILENYA®** puede ocasionar una disminución adicional de la frecuencia cardíaca, el uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio de la terapia con **GILENYA®** pueden estar asociados con bradicardia severa o bloqueo cardíaco. Se debe seguir las instrucciones del médico que prescribe estos medicamentos con respecto a la posibilidad de cambiar a medicamentos que no disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción atrioventricular antes de iniciar la terapia con **GILENYA®**. Los pacientes que no pueden cambiar los medicamentos deben tener un continuo monitoreo con ECG después de la primera dosis (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y sección PRECAUCIONES GENERALES)

### **Isoprenalina, atropina, atenolol y diltiazem**

La administración de isoprenalina (isoproterenol) o de atropina no alteró la exposición al fingolimod-fosfato o al fingolimod administrado en dosis únicas. Además, la farmacocinética de dosis únicas del fingolimod y fingolimod-fosfato y la farmacocinética en el estado estable del atenolol y el diltiazem permanecieron invariables cuando los dos últimos fármacos se administraron con el fingolimod.

### **Carbamazepina**

La administración concomitante de 600 mg de carbamazepina dos veces al día en estado estable y una dosis única de 2 mg de fingolimod tuvo un efecto débil sobre el ABC de fingolimod y fingolimod-fosfato, disminuyendo ambos en un 40%. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

### **Análisis farmacocinético poblacional de interacciones farmacológicas posibles**

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no aportó pruebas de que fluoxetina, paroxetina (como inhibidores potentes del CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fingolimod-fosfato. Además, las sustancias de prescripción usual que se indican a continuación carecieron de efectos clínicamente importantes ( $\leq 20\%$ ) sobre las concentraciones del fingolimod o del fingolimod-fosfato: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoesteroides y anticonceptivos orales.

**X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**

El perfil toxicológico preclínico del fingolimod se estudió en ratones, ratas, perros y monos. Los órganos más afectados fueron el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la zona de unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, aumento de la tensión arterial, alteraciones perivasculares y degeneración miocárdica) en varias especies; los vasos sanguíneos (vasculopatía) únicamente en las ratas; y la hipófisis, el estómago anterior, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso únicamente con dosis elevadas (asociadas con frecuencia a signos de toxicidad general) en diversas especies.

No se observaron signos de carcinogénesis en un bioensayo de dos años de duración efectuado en ratas con dosis orales de fingolimod de hasta 2.5 mg/kg (la dosis tolerada máxima), lo cual representa un margen de alrededor de 50 veces tomando como base la exposición sistémica humana (ABC) que se alcanza con la dosis de 0.5 mg. No obstante, en un estudio de dos años de duración en ratones, se apreció una mayor incidencia de linfomas malignos con dosis de 0.25 mg/kg o mayores, lo cual representa un margen de alrededor de 6 veces con respecto al ABC humano de la dosis diaria de 0.5 mg.

El fingolimod no fue mutágeno en una prueba de Ames, ni en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y *in vitro*. No se observaron efectos clastogénicos *in vitro* en V79 células pulmonares de ratón chino V79. El fingolimod indujo aberraciones cromosómicas cuantitativas (poliploidía) en concentraciones de 3.7 µg/mL o mayores en las células V79, pero no fue clastógeno en las pruebas de micronúcleos realizadas *in vivo* en ratones y ratas.

El fingolimod no afectó el número de espermatozoides ni la motilidad de estas células, ni tampoco la fecundidad de las ratas machos y hembras a la mayor dosis estudiada (10 mg/kg), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el ABC humano de la dosis diaria de 0.5 mg.

El fingolimod se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. El fingolimod y sus metabolitos cruzaron la barrera placentaria en conejas preñadas.

**Estudios de animales juveniles**

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas juveniles mostraron efectos leves sobre la densidad mineral ósea, la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una respuesta inmune disminuida a estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa californiana (KLH), que no se consideraron adversas. En general, los efectos del fingolimod relacionados con el tratamiento en animales juveniles fueron comparables a los observados en ratas adultas a niveles de dosis similares, con la excepción de la ausencia de hipertrofia del músculo liso en los pulmones de las ratas jóvenes. Los niveles de efectos adversos no observados (NOAEL) en animales juveniles se debieron principalmente a efectos inespecíficos sobre el peso corporal o el consumo de alimentos en lugar de la toxicidad manifiesta.

**XI.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN****Dosis en población general**

En adultos, la dosis recomendada de **GILENYA®** es una cápsula de 0.5 mg por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (mayores a 10 años), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con un peso corporal ≤40kg: una capsula de 0.25 mg al día tomada por vía oral.
- Pacientes pediátricos con un peso corporal >40kg: una capsula de 0.5 mg al día tomada por vía oral.

Los pacientes pediátricos que comienzan con cápsulas de 0.25 mg y luego alcanzan un peso corporal estable por encima de 40 kg deben cambiarse a cápsulas de 0.5 mg. **GILENYA®** se puede tomar con o sin comida. Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis en el horario habitual.

**Valoración previa al tratamiento.**

- Evaluación de condiciones cardíacas

Obtener una evaluación cardíaca en pacientes con ciertas afecciones preexistentes.

Antes de comenzar el tratamiento, determinar si los pacientes están tomando medicamentos que podrían reducir la frecuencia cardíaca o la conducción aurículo ventricular.

- Biometría hemática completa (BHC)

Revisar los resultados de un BHC reciente.

- Medicamentos anteriores

Si los pacientes toman terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si hay un historial de uso previo de estos medicamentos, considerar posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**.

- Vacunas

Evaluar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**; Se recomienda la vacunación contra el VZV de pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con **GILENYA®**.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, completen todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con **GILENYA®**.

**Instrucciones de administración importantes**

Si la terapia con **GILENYA®** se interrumpe durante más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular pueden reaparecer tras la reintroducción del tratamiento con **GILENYA®**, y deben aplicarse las mismas precauciones que para la primera dosis. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción de un día o más. Durante las semanas 3 y 4 del tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de una interrupción del tratamiento de más de 7 días.

**GILENYA®** puede tomarse con o sin comida.

**Monitoreo de primera dosis.**

El inicio de tratamiento con **GILENYA®** provoca una disminución de la frecuencia cardíaca, motivo por el cual se recomienda mantener a los pacientes en monitoreo.

Antes de la dosificación y al final del período de observación, es necesario obtener un electrocardiograma (ECG) de todos los pacientes.

Desde el inicio del tratamiento con **GILENYA®**, la frecuencia cardíaca disminuye y puede prolongar el intervalo QT, **GILENYA®** no debe utilizarse en pacientes con prolongación de QT significativa (> 450 mseg varones adultos y pediátricos, > 470 mseg mujeres adultas o > 460 mseg en mujeres pediátricas) (ver sección CONTRAINDICACIONES). antes de la dosis o durante las 6 horas de observación, o con riesgo adicional de prolongación del intervalo QT (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia) es mejor evitar **GILENYA®** en este grupo de pacientes, síndrome de QT prolongado congénito), o en terapia concurrente con fármacos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (p. ej., citalopram, clorpromazina, haloperidol, metadona, eritromicina) debe controlarse durante la noche con ECG continuo en un centro médico.

Los datos clínicos indican que los efectos de **GILENYA®** en la frecuencia cardíaca son máximos después de la primera dosis, aunque los efectos más leves en la frecuencia cardíaca pueden persistir, en promedio, 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia, momento en el que la frecuencia cardíaca generalmente vuelve a los valores iniciales. Los médicos deben seguir estando alertas al paciente.

Al inicio del tratamiento con **GILENYA®**, después de la primera dosis, se recomienda la observación de todos los pacientes, realizando mediciones del pulso y de la presión arterial cada hora, durante un período de 6 horas por

si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Todos los pacientes deberán realizarse un electrocardiograma previamente a comenzar el tratamiento y al final del periodo de observación de 6 horas (véase PRECAUCIONES GENERALES en la sección de Bradiarritmia).

- **Monitoreo adicional después de 6 horas de monitoreo**

Continuar con el monitoreo hasta que la anomalía se resuelva si se presenta alguno de los siguientes síntomas (incluso en ausencia de síntomas) después de 6 horas:

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la dosis es inferior a 45 lpm en adultos, menos de 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años de edad o más, o menos de 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 u 11 años.
- La frecuencia cardíaca de 6 horas es el valor más bajo después de la dosis, lo que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo en el corazón puede no haberse producido.
- El ECG 6 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado o mayor.

Si se produce una bradicardia sintomática después de la dosis, iniciar el tratamiento adecuado, comenzar el monitoreo continuo del ECG y seguir con el monitoreo hasta que los síntomas hayan desaparecido en dado caso que no se requiera tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar el monitoreo durante la noche y repetir el monitoreo de 6 horas después de la segunda dosis.

- **Monitoreo durante la noche**

El monitoreo continuo durante la noche del ECG en una instalación médica debe establecerse:

- en pacientes que requieren intervención farmacológica por bradicardia sintomática, la primera estrategia de monitoreo de la dosis debe repetirse después de la segunda dosis de **GILENYA®**,
- en pacientes con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes,
- en pacientes con un intervalo QTc prolongado antes de la dosis o durante 6 horas de observación, o con riesgo adicional de prolongación del intervalo QT, o en terapia concurrente con medicamentos prolongadores de la QT con riesgo conocido de torsades de pointes,
- en pacientes que reciben terapia simultánea con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción atrioventricular.

### **Seguimiento después de la reiniciación de la terapia después de la discontinuación**

Al reiniciar **GILENYA®** después de la interrupción durante más de 14 días después del primer mes de tratamiento, realizar el monitoreo de la primera dosis, ya que los efectos en la frecuencia cardíaca y la conducción AV pueden reaparecer en la reintroducción del tratamiento con **GILENYA®**. Se aplican las mismas precauciones (monitoreo de la primera dosis) que para la dosificación inicial. Dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento, se recomiendan los procedimientos de la primera dosis después de la interrupción de 1 día o más; durante las semanas 3 y 4 de tratamiento, se recomiendan procedimientos de primera dosis después de la interrupción del tratamiento de más de 7 días.

Al cambiar de una dosis diaria de 0.25 mg a 0.5 mg, se recomienda repetir la observación después de la primera dosis.

Para recomendaciones relacionadas con el cambio del tratamiento con otros medicamentos por **GILENYA®**, consulte la sección de PRECAUCIONES GENERALES en la subsección de Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores.

### **Dosis en poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de **GILENYA®** en pacientes con **insuficiencia renal** (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de **GILENYA®** en los pacientes con **insuficiencia** hepática leve o moderada. **GILENYA®** debe utilizarse con precaución en los pacientes con **insuficiencia** hepática grave (clase C de Child-Pugh), (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Pacientes pediátricos (menores a 10 años)**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **GILENYA®** en pacientes pediátricos menores a 10 años.

**Pacientes geriátricos**

**GILENYA®** debe utilizarse con precaución en los pacientes mayores de 65 años de edad, (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Origen étnico**

No es necesario ajustar la dosis de **GILENYA®** según el origen étnico (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Género**

No es necesario ajustar la dosis de **GILENYA®** según el sexo del individuo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Pacientes diabéticos**

**GILENYA®** debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes mellitus debido al mayor riesgo de edema macular (ver sección VII.- PRECAUCIONES GENERALES).

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL****Sobredosis**

Los voluntarios sanos toleraron bien dosis únicas hasta 80 veces mayores que la recomendada (0.5 mg). Con la dosis de 40 mg, 5 ó 6 personas refirieron una ligera opresión o malestar torácicos que eran clínicamente indicativos de una reactividad leve de las vías respiratorias.

Fingolimod puede inducir bradicardia. La disminución de la frecuencia cardíaca por lo general dentro de las primeras 6 horas posteriores a la primera dosis. Ha habido reportes de conducción aurículo-ventricular lenta con informes aislados de bloqueo aurículo-ventricular transitorios que se resuelven completamente de forma espontánea (ver sección PRECAUCIONES GENERALES y sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Si la sobredosis constituye la primera exposición a **GILENYA®** es importante observar los signos y síntomas de la bradicardia, que podría incluir la supervisión durante la noche. Son necesarias las mediciones regulares del pulso y de la presión arterial y se deben realizar electrocardiogramas (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y sección PRECAUCIONES GENERALES).

Ni la diálisis ni la plasmaféresis eliminarán el fingolimod del organismo de forma significativa.

**XIII.- PRESENTACIONES**

Caja con 7,14, 28 u 84 cápsulas de 0.25 mg o 0.5 mg e instructivo anexo.

**XIV.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use durante el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se use en menores de 10 años.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Propiedad de:

**Novartis Pharma AG**

Lichtstrasse 35, 4056,

Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

**Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.**

Calz. De Tlalpan 1779, Col. San Diego Churubusco,

C.P.04120, Coyoacán, Ciudad de México, México.

**XVI.- NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 105M2011 SSA IV

®Marca Registra

CDS: 27-May-2020, 09-Dic-2020

NPI: Jul. 2020, Ene. 2021

TN: 2020-PSB/GLC-119-s, 2020-PSB/GLC-1167-s

Producto Patentado (262446).