

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Gilenya**

Inmunomodulador

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Cápsulas duras

Sustancia activa

Cápsulas de 0,25 mg: cada cápsula contiene 0,25 mg de fingolimod (como clorhidrato).

Cápsulas de 0,5 mg: cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como clorhidrato).

El clorhidrato de fingolimod es un análogo sintético de la esfingosina. Su nombre químico es clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol. Su fórmula molecular es $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$ y tiene una masa molecular de 343,93.

El clorhidrato de fingolimod es un polvo cristalino, blanco o blanquecino, que se disuelve fácilmente en agua.

ExcipientesCápsulas de 0,25 mg: **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**Cápsulas de 0,5 mg: **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.****INDICACIONES**

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 pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años con esclerosis múltiple recidivante.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Evaluación previa al inicio de Gilenya****Evaluación cardiaca:****Obtener una evaluación cardiaca en pacientes con ciertas condiciones preexistentes (ver precauciones y advertencias)****Previo al inicio del tratamiento, determinar si los pacientes están tomando medicamentos que pudieran enlentecer la frecuencia cardiaca o la conducción atrioventricular****Hemograma completo reciente****Revisión de resultados de un hemograma completo reciente.****Medicación previa**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Si los pacientes están tomando terapia antineoplásica, inmunosupresora o inmunomoduladora o si existe historia de uso previo de estas drogas, considerar efecto inmunosupresor aditivo involuntario antes de iniciar tratamiento con Gilenya.

Vacunación:

Realizar pruebas a los pacientes para anticuerpos contra virus de varicela zoster (VZV) antes de iniciar Gilenya. Se recomienda la vacunación para pacientes anticuerpo negativos antes de empezar tratamiento con Gilenya.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, completen todas sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales de inmunización previo al inicio de la terapia con Gilenya.

Instrucciones importantes de administración

Los pacientes que inicien tratamiento con Gilenya y aquellos que re-inician el tratamiento después de una discontinuación de más de 14 días, requieren monitoreo de primera dosis. Este monitoreo también se recomienda cuando la dosis se incrementa en pacientes pediátricos

Población destinataria general

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

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

- *Pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg:* una (1) cápsula de 0,25 mg diaria por vía oral.

- *Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg:* una (1) cápsula de 0,5 mg diaria por vía oral.

Los pacientes pediátricos que comienzan con cápsulas de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso corporal estable superior a 40 kg deben pasar a recibir cápsulas de 0,5 mg.

Gilenya se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis, el tratamiento debe proseguir con la dosis siguiente según lo previsto.

Al inicio del tratamiento con Gilenya, después de la primera dosis, se recomienda la observación de todos los pacientes, incluida la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de administrar el medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Bradiarritmia).

Al cambiar la dosis diaria de 0,25 mg a 0,5 mg, se recomienda repetir el período de observación después de la primera administración de la nueva dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Para conocer cuáles son las recomendaciones para sustituir con Gilenya otras terapias modificadoras de la enfermedad que se estén administrando a los pacientes, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores.

Poblaciones especiales**Alteración renal**

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con alteración renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes con deterioro hepático severo (clase C de Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 10 años)

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Pacientes geriátricos

Gilenya debe utilizarse con cautela en los pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el origen étnico de la persona (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Sexo biológico

No es necesario ajustar la dosis de Gilenya según el sexo biológico de la persona (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes diabéticos

Debido al aumento potencial del riesgo de edema macular, Gilenya debe utilizarse con precaución en los pacientes con diabetes *mellitus* (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al fingolimod o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes que en los últimos 6 meses sufrieron infarto al miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, AIT (accidente isquémico transitorio), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV

Historial o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) tipo Mobitz de segundo o tercer grado o síndrome de seno enfermo a menos que el paciente tenga un marcapasos funcionando.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Un intervalo QTc de línea base \geq 500 mseg

Tratamiento concomitante con drogas antiarrítmicas de clase Ia o clase III

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Infecciones**

Un efecto farmacodinámico básico de Gilenya es la reducción dosodependiente de la cifra de linfocitos periféricos al 20-30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmunitario (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA) pueden incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las de tipo oportunista (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se establecerán estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que exhiban síntomas de infección durante la terapia. Después de retirar el tratamiento con Gilenya, el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo, de modo que se aconseja seguir vigilando los signos de infección durante este período (véase el subapartado *Retirada del tratamiento*).

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con Gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo. Estos datos indican que se puede administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con Gilenya (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS e INTERACCIONES).

Hay que pedir a los pacientes que reciben 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 reanudarlo, se deben sopesar los riesgos y los beneficios.

Desde la comercialización de Gilenya se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar la muerte o una invalidez severa. Ha habido casos de LMP tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. La tasa de incidencia de LMP parece ser mayor en los pacientes que viven en Japón; actualmente se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

desconocen las razones. Se han producido otros casos de LMP en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la LMP. Los médicos deben mantenerse atentos a los síntomas clínicos o hallazgos de resonancia magnética 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.

Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La meningitis criptocócica puede ser mortal. Por ello, es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Antes del tratamiento con Gilenya es necesario evaluar si el paciente está inmunizado contra la varicela. Así pues, antes de iniciar la terapia con Gilenya, se recomienda efectuar una prueba de detección de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en todos los pacientes que carezcan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de documentación que certifique un ciclo completo de vacunación contra la varicela. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda someter al paciente a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con Gilenya (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El inicio del tratamiento con Gilenya debe postergarse un mes para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

Vacunas

Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su retirada (véase el subapartado *Retirada del tratamiento*). Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos atenuados (véase el apartado INTERACCIONES).

Para los pacientes pediátricos, consulte el subapartado *Pacientes pediátricos*.

Edema macular

Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), en el 0,5% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si en algún momento de la terapia con Gilenya los pacientes refieren trastornos de la visión, se debe efectuar un examen del fondo de ojo que incluya la mácula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes *mellitus* son más propensos a padecer edema macular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). No se ha estudiado Gilenya en personas que padecen simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes *mellitus*. Se recomienda que los pacientes con esclerosis múltiple que sufran de diabetes *mellitus* o tengan antecedentes de uveítis sean objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Gilenya, y que se les hagan exploraciones periódicas durante ella.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

No se ha evaluado la continuación de Gilenya en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Gilenya, hay que considerar los posibles beneficios y riesgos para el paciente.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo durante las primeras 6 horas de tratamiento.

Con la continuación del tratamiento, la frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Frecuencia y ritmo cardíacos). En los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de unos 8 latidos por minuto, en promedio. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto pacientes adultos y a 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que tuvieron bradicardias se mantenían por lo general asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como hipotensión, mareos, cansancio o palpitaciones, que desaparecían en las primeras 24 horas de tratamiento.

El inicio del tratamiento con Gilenya se ha asociado a retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,2% de los pacientes adultos que recibieron Gilenya 0,5 mg en los ensayos clínicos. Los trastornos de la conducción eran usualmente transitorios y asintomáticos, y por lo general no hacía falta tratarlos y se resolvían durante las primeras 24 horas del tratamiento con Gilenya. Durante el uso comercial de Gilenya se han descrito casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, transitorio y de resolución espontánea (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Por consiguiente, al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda la observación de todos los pacientes mediante la determinación del pulso y de la tensión arterial una vez por hora, durante un período de 6 horas, por si aparecen signos y síntomas de bradicardia. Antes de la administración del medicamento y al final del período de monitorización de 6 horas se debe realizar un electrocardiograma en todos los pacientes. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la administración del medicamento, se debe instaurar el tratamiento adecuado que corresponda y mantener al paciente en observación hasta que los síntomas desaparezcan. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la primera dosis, se le deberá mantener monitorizado en un centro médico hasta el día siguiente, y la estrategia de monitorización que se haya aplicado tras esta primera dosis debe repetirse después de la segunda administración de Gilenya.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Si un paciente que tomaba las cápsulas de 0,25 mg pasa a recibir las de 0,50 mg, deben adoptarse las mismas precauciones que se adoptaron en su momento para administrar la primera dosis (de 0,25 mg).

Hasta la resolución de la anomalía también es necesario observar:

- si 6 horas después de administrar la dosis la frecuencia cardíaca es <45 latidos por minuto en adultos, <55 latidos por minuto en pacientes pediátricos mayores de 12 años o <60 latidos por minuto en pacientes pediátricos de entre 10 años y menores 12 años, o si es el valor mínimo posterior a la administración (lo cual indica que aún no se ha manifestado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón),
o
- si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela la aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor.

Si 6 horas después de administrar la primera dosis el ECG revela un intervalo QTc ≥ 500 ms, debe mantenerse monitorizado al paciente hasta el día siguiente.

Debido al riesgo de trastornos graves del ritmo cardíaco, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado (Mobitz de tipo II) o mayor, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular. Gilenya no debe utilizarse en los pacientes con cardiopatía isquémica conocida, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues suelen tolerar mal una bradicardia importante. Si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, una prolongación del intervalo QT, Gilenya no debe utilizarse en los pacientes que presenten una prolongación significativa del QT (QTc >470 ms [mujeres adultas], QTc >460 ms [pacientes pediátricas] o >450 ms [varones adultos y pediátricos]). Conviene evitar la administración de Gilenya en los pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo QT; por ejemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia o una prolongación congénita del QT. Si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

El uso de Gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Si se prevé iniciar el tratamiento, antes de instaurarlo se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo a fin de elegir la monitorización más adecuada, que debe mantenerse hasta el día siguiente.

No se ha estudiado Gilenya en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a casos de taquicardia helicoidal (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

con Gilenya produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Gilenya no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos.

Se tiene escasa experiencia de uso de Gilenya en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. ej., la ivabradina o la digoxina). Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también está asociado a una ralentización de la frecuencia cardíaca (véase el subapartado *Bradiarritmia*), el uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Gilenya puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general el tratamiento con Gilenya no debe instaurarse en pacientes tratados simultáneamente con tales sustancias. Si se prevé iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada al principio del tratamiento, que debe mantenerse hasta el día siguiente (véase el apartado INTERACCIONES).

Si una vez transcurrido el primer mes de tratamiento con Gilenya se interrumpe el tratamiento durante más de dos semanas, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular pueden reaparecer al reinstaurarlo, y se deben tomar las mismas precauciones que se tomaron cuando se administró la primera dosis. Durante las primeras dos semanas de tratamiento, en caso de interrupción de un día o más se recomienda seguir los procedimientos correspondientes a la primera administración. Durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento se recomienda seguir tales procedimientos si la interrupción es de más de 7 días.

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de alanina-transaminasa (ALT). En los ensayos clínicos, se registraron cifras de ALT por lo menos tres veces mayores en el 8,0% de los pacientes adultos del grupo de Gilenya 0,5 mg. El medicamento se retiró cuando las cifras de ALT fueron más de cinco veces mayores. En algunos pacientes, las elevaciones de ALT reaparecieron al reanudarse la exposición, lo que apunta a que guardan relación con el medicamento. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes (es decir, obtenidas durante los 6 meses precedentes) de las transaminasas y la bilirrubina. En los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura, hay que controlar las enzimas hepáticas y, si se confirma la existencia de daño hepático significativo, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS: Función hepática). Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes son más propensos a tener cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir Gilenya, se debe tener cautela a la hora de utilizar Gilenya en pacientes con antecedentes de hepatopatías importantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

En los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya se han registrado casos aislados de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en adultos con la dosis de 0,5 mg (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los síntomas notificados figuraban cefaleas intensas de inicio súbito, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles, pero pueden evolucionar a accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dejar secuelas neurológicas permanentes. Ante la sospecha de un SEPR, se debe retirar el tratamiento con Gilenya.

Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya, deberán tenerse en consideración la vida media y el modo de acción de esa otra terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (por ejemplo, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón β , acetato de glatirámero o dimetilfumarato

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con Gilenya inmediatamente después de haber suspendido de manera definitiva el interferón β , el acetato de glatirámero o el dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomida

Dada la larga vida media del natalizumab y de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento iniciar el tratamiento con Gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la información sobre la teriflunomida se describe un procedimiento acelerado de eliminación.

Alemtuzumab

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya tras la suspensión del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya justifique claramente los riesgos para un paciente concreto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas**

Se han descrito casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con Gilenya (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Conviene vigilar la aparición de carcinomas basocelulares y otras neoplasias cutáneas.

Retirada del tratamiento

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Gilenya, el médico debe saber que el fingolimod permanece en la sangre y que 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 1-2 meses después de retirar el tratamiento (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al fingolimod. El uso de inmunodepresores poco después de suspender el tratamiento con Gilenya puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución.

Poblaciones especiales**Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)**

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, se recomienda que los pacientes pediátricos hayan recibido todas las vacunas en conformidad con las pautas de vacunación vigentes.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil toxicológico**

La población para el análisis de la seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos de fase III comparativos con placebo y de un ensayo clínico de fase III comparativo con tratamiento activo efectuados en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante. Incluye un total de 2431 pacientes adultos que recibieron Gilenya (en dosis de 0,5 o 1,25 mg). El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 854 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 418). El estudio D2309 (FREEDOMS II) fue un ensayo clínico comparativo con placebo, de 2 años de duración, efectuado en 728 pacientes adultos con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod (placebo: 355). En la base de datos conjunta de ambos estudios, las reacciones adversas más graves registradas con la dosis terapéutica recomendada de 0,5 mg fueron: infecciones, edema macular y bloqueos aurículoventriculares transitorios al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (registradas con una incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron: cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dorsalgia. El evento adverso más frecuente registrado con una incidencia superior al 1% (con Gilenya 0,5 mg) que llevó a interrumpir el tratamiento fueron las elevaciones de la ALT (2,2%).

En el estudio D2302 (TRANSFORMS), un ensayo clínico comparativo con interferón β -1a, de 1 año de duración, en el que participaron 849 pacientes adultos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, las reacciones adversas al fingolimod fueron generalmente similares

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

a las de los estudios comparativos con placebo (teniendo en cuenta la diferente duración de los estudios).

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

La Tabla 1 presenta la frecuencia de reacciones adversas observadas durante el análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo FREEDOMS y FREEDOMS II.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia son las siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Infecciones			
Gripe	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
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Carcinoma basocelular	1,8	0,6	Frecuente
Melanoma	0,1	0,3	Infrecuente**
Sarcoma de Kaposi	0	0	Muy rara**
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	2,6	0,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
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 (SEPR)	0,0	0,0	Rara*
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	12,6	9,6	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	1,9	0,8	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dorsalgia	10,0	8,9	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Reacciones adversas	Fingolimod 0,5 mg N = 783 %	Placebo N = 773 %	Categoría de frecuencia con la dosis de 0,5 mg
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eccema	2,7	1,9	Frecuente
Prurito	2,7	2,2	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aumento de enzimas hepáticas (elevaciones de ALT, GGT, AST)	15,2	4,1	Muy frecuente
Aumento de triglicéridos en sangre	2,0	0,9	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	12,3	11,3	Muy frecuente
Disnea	9,1	7,0	Frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa	4,2	2,5	Frecuente
Edema macular	0,5	0,4	Infrecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	8,0	3,6	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfocitopenia	6,8	0,3	Frecuente
Leucopenia	2,2	0,1	Frecuente

*No notificada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La categoría de frecuencia se basa en una exposición al fingolimod estimada de alrededor de 10 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

** La categoría de frecuencia y la evaluación de los riesgos se basan en una exposición estimada de más de 24 000 pacientes a 0,5 mg de fingolimod en todos los ensayos clínicos.

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

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han producido en el marco del uso comercial de Gilenya y se han comunicado a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica. Puesto que dichas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de 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 del MedDRA.

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
Trastornos gastrointestinales
Náuseas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Infecciones**

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la tasa general de infecciones (65,1%) con la dosis de 0,5 mg fue semejante a la del placebo. No obstante, la bronquitis, el herpes zóster y la neumonía resultaron más frecuentes en los pacientes tratados con Gilenya. Se registraron infecciones graves en el 1,6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de fingolimod y en el 1,4% de los pacientes del grupo del placebo.

Se han descrito casos mortales muy raros de infección por el VZV con la coadministración prolongada de corticoesteroides (durante más de 5 días) para el tratamiento de las recidivas de la esclerosis múltiple, pero no se ha podido establecer una relación causal entre el tratamiento concomitante y el desenlace mortal. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Ha habido casos muy raros de otras infecciones herpéticas con desenlace mortal. No obstante, no se ha confirmado su relación de causalidad con Gilenya.

Durante el uso comercial del producto se han notificado casos (algunos de ellos mortales) de infecciones por patógenos oportunistas: víricas (p. ej., el VZV, el virus de John Cunningham, o JCV, causante de la LMP, el virus del herpes simple, o HSV), micóticas (p. ej., criptocócicas, entre ellas, meningitis criptocócica) y bacterianas (p. ej., micobacteriosis atípica) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Edema macular

En los ensayos 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 una dosis más elevada, de 1,25 mg.

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o menor agudeza visual, pero otros estaban asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular solía mejorar o desaparecer de forma espontánea después de suspender la administración del fármaco. No se ha evaluado el riesgo de recidiva con la reanudación del tratamiento.

La incidencia de edema macular es mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que tienen antecedentes de uveítis (es casi del 20% en los pacientes con antecedentes de uveítis y del 0,6% en los pacientes sin tales antecedentes).

No se ha estudiado el uso de Gilenya en pacientes con esclerosis múltiple que padecen diabetes *mellitus*. En los estudios clínicos de trasplante renal en los que participaron pacientes con diabetes *mellitus*, el tratamiento con dosis de 2,5 o 5 mg de fingolimod (Gilenya) duplicó la incidencia de edema macular. Por consiguiente, cabe prever que los pacientes con esclerosis múltiple que padezcan diabetes *mellitus* sean más propensos a padecer edema macular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Bradiarritmia**

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el descenso máximo medio de la frecuencia cardíaca después de la primera administración se observó a las 4-5 horas, y la frecuencia cardíaca (pulso) presentó con Gilenya 0,5 mg una disminución media de 8 latidos por minuto. La segunda administración puede provocar una pequeña disminución adicional. En raras ocasiones se observó una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto en pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg. La frecuencia cardíaca regresó a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

En el programa clínico de esclerosis múltiple, se detectó un bloqueo auriculoventricular 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 del interferón β -1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes del grupo del placebo. Se detectaron bloqueos auriculoventriculares de segundo grado en menos del 0,2% de los pacientes del grupo de Gilenya 0,5 mg.

Durante el uso comercial de Gilenya se han notificado casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo, de carácter transitorio y con resolución espontánea, ocurridos durante el período de observación de seis horas posterior a la administración de la primera dosis de Gilenya. Los pacientes se recuperaron espontáneamente.

Los trastornos de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos como después de la comercialización de Gilenya eran en general transitorios, asintomáticos y se resolvían en las 24 horas posteriores al comienzo del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no necesitó intervención médica, un paciente de un ensayo clínico tratado con 0,5 mg recibió isoprenalina para tratar un bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado (Mobitz de tipo I).

Durante el uso comercial de Gilenya, en las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis, se han descrito eventos aislados de inicio tardío, tales como asistolia transitoria y muerte por causa desconocida. Los casos presentaban elementos de confusión (comedicación o enfermedades preexistentes). La relación de tales eventos con Gilenya es dudosa.

Tensión arterial

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple, la dosis de 0,5 mg de fingolimod (Gilenya) se asoció a un aumento leve de alrededor de 1 mm Hg (en promedio) de la tensión arterial media, que se manifestó al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente. Dicho aumento persistió durante el tratamiento. 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 que recibieron el placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Función hepática**

En numerosos pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya se han registrado cifras elevadas de enzimas hepáticas, principalmente de ALT. En los ensayos clínicos, el 8,0 y el 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg experimentaron un aumento asintomático de las concentraciones séricas de ALT igual o superior al triple del límite superior del intervalo normal de valores ($\geq 3 \times \text{LSN}$) e igual o superior al quíntuple de dicho límite ($\geq 5 \times \text{LSN}$), respectivamente, mientras que tales aumentos se observaron en el 1,9 y el 0,9% de los pacientes del grupo del placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los primeros 6-9 meses. Las cifras de ALT se normalizaron en los dos meses posteriores a la retirada de Gilenya aproximadamente. En los pocos pacientes que tuvieron elevaciones de ALT de $\geq 5 \times \text{LSN}$ y continuaron recibiendo Gilenya, las cifras de ALT se normalizaron en aproximadamente 5 meses (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Sistema respiratorio

Durante el tratamiento con fingolimod, se apreciaron disminuciones dosodependientes leves del FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) y de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), que comenzaron en el mes 1 y después permanecieron estables. Con respecto al inicio, la reducción del porcentaje del FEV₁ teórico observada en el mes 24 fue del 2,7% con 0,5 mg de fingolimod y del 1,2% con el placebo; esta diferencia desapareció después de suspender el tratamiento. En el caso de la DLCO, las reducciones observadas en el 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 con el uso de Gilenya en ensayos clínicos y durante su uso comercial. Se desconoce si estos eventos tuvieron relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con Gilenya, o con ambas cosas a la vez.

Descripción de los aspectos de seguridad de especial interés**Eventos vasculares**

En los ensayos clínicos de fase III, se han descrito casos esporádicos de enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en pacientes que recibieron dosis elevadas de Gilenya (1,25 o 5,0 mg). También se han comunicado casos raros de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos con la dosis de 0,5 mg en ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya, pero no se ha confirmado la relación de causalidad.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma en los ensayos clínicos y durante el uso comercial de Gilenya. Los casos notificados eran de naturaleza heterogénea, pudiendo ser linfomas linfocíticos B o T. Su relación con Gilenya sigue siendo dudosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Poblaciones especiales****Pacientes pediátricos (mayores de 10 años)**

En el ensayo pediátrico comparativo, el perfil toxicológico en pacientes pediátricos (de 10 años a menos de 18 años de edad) que recibieron 0,25 o 0,5 mg diarios de Gilenya fue similar al observado en los pacientes adultos.

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

INTERACCIONES**Interacciones farmacodinámicas**

Los antineoplásicos, los inmunomoduladores y los inmunodepresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cautela con Gilenya debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento simultáneo con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. La coadministración de un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días de duración de acuerdo con los protocolos de los estudios) no aumentó la tasa general de infecciones en los pacientes tratados con fingolimod de los ensayos clínicos de fase III en comparación con el placebo (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Asimismo, se debe tener precaución a la hora de sustituir un tratamiento a base de sustancias de acción prolongada que afectan el sistema inmunitario, como el natalizumab, la teriflunomida o la mitoxantrona, por Gilenya (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores).

Cuando el fingolimod se usa con atenolol, se produce una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con fingolimod, pero este efecto no se observa con el diltiazem. Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con Gilenya no debe iniciarse en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de disminuir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) u otras sustancias que puedan reducir dicha frecuencia (p. ej., la ivabradina o la digoxina). Si se prevé iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o para elegir la monitorización adecuada al principio del tratamiento (la cual debe mantenerse hasta el día siguiente) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después del mismo, las vacunas podrían ser menos eficaces. El uso de vacunas elaboradas con microorganismos atenuados entraña un riesgo de infección, por lo que también debe evitarse durante el tratamiento con Gilenya y hasta 2 meses después de finalizarlo (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Interacciones farmacocinéticas**

El fingolimod es eliminado principalmente por medio de la isoforma 4F2 del citocromo P450 (CYP4F2) y posiblemente a través de otras isoformas CYP4F. Los estudios *in vitro* en hepatocitos indicaron que la CYP3A4 puede contribuir al metabolismo del fingolimod en caso de inducción potente de la CYP3A4.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el metabolismo de fármacos concomitantes

Los estudios de inhibición *in vitro* efectuados en microsomas hepáticos humanos y con sustratos analíticos específicos de enzimas metabólicas demuestran que el fingolimod y el fosfato de fingolimod tienen una capacidad escasa o nula para inhibir la actividad de las enzimas citocrómicas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11 [solo en el caso del fingolimod]). Por consiguiente, es improbable que el fingolimod y el fosfato de fingolimod reduzcan la depuración de los fármacos cuya eliminación metabólica se produce básicamente a través de las principales isoformas del citocromo P450.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inducir su propio metabolismo o el metabolismo de fármacos concomitantes

Se examinó la capacidad del fingolimod para inducir el ARNm de las isoformas humanas CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 y de la ABCB1 (glucoproteína P), y la actividad de las isoformas CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP4F2 en hepatocitos primarios humanos. El fingolimod no indujo el ARNm ni la actividad de las diferentes enzimas citocrómicas o de la ABCB1 con respecto al vehículo de comparación. Por consiguiente, no es de prever que, en concentraciones terapéuticas, el fingolimod induzca en grado clínicamente significativo las enzimas citocrómicas analizadas ni la ABCB1 (glucoproteína P). Los experimentos *in vitro* no aportaron indicios de inducción citocrómica por parte del fosfato de fingolimod.

Capacidad del fingolimod y del fosfato de fingolimod para inhibir el transporte activo de fármacos concomitantes

Los datos *in vitro* indican que no es probable que ni el fingolimod ni el fosfato de fingolimod inhiban la captación de los fármacos o productos biológicos coadministrados que son transportados por los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) o el polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP). Tampoco es de prever que, en concentraciones terapéuticas, inhiban la expulsión de los fármacos o productos biológicos coadministrados que son transportados por la proteína de resistencia a fármacos en el cáncer de mama (BCRP), la bomba de expulsión de sales biliares (BSEP), la proteína 2 asociada a multirresistencia farmacológica (MRP2) ni la glucoproteína P.

Anticonceptivos orales

La administración diaria de 0,5 mg de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no alteró la exposición a estos últimos. La exposición al fingolimod y al fosfato de fingolimod fue similar a la registrada en estudios previos. No se han realizado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos, pero no es de prever que el fingolimod modifique la exposición a ellos.

Ciclosporina

La farmacocinética del fingolimod en dosis únicas permaneció inalterada cuando se coadministró con ciclosporina en el estado de equilibrio y la farmacocinética de la ciclosporina en el estado de equilibrio no se vio alterada por la administración de dosis únicas o repetidas (durante 28 días) de fingolimod. Estos datos indican que es improbable que el fingolimod reduzca o aumente la depuración de fármacos que se eliminan principalmente por medio de la CYP3A4 y que tampoco es probable que la inhibición de la CYP3A4 reduzca la depuración del fingolimod. La inhibición potente de transportadores como la glucoproteína P, la MRP2 o el OATP1B1 no afecta el destino del fingolimod.

Ketoconazol

La coadministración de 200 mg de ketoconazol dos veces al día en el estado de equilibrio y de una dosis única de 5 mg de fingolimod produjo un aumento leve del AUC del fingolimod o del fosfato de fingolimod (cifras 1,7 veces mayores) debido a la inhibición de la CYP4F2.

Isoprenalina, atropina, atenolol y diltiazem

La administración conjunta de isoprenalina (USAN: isoproterenol) o atropina no alteró la exposición al fosfato de fingolimod ni al fingolimod administrado en dosis únicas. Además, la farmacocinética tras dosis únicas del fingolimod y del fosfato de fingolimod, y la farmacocinética en el estado de equilibrio del atenolol y el diltiazem permanecieron inalteradas cuando los dos últimos fármacos se administraron con fingolimod.

Carbamazepina

La coadministración de 600 mg de carbamazepina dos veces al día en el estado de equilibrio y de una dosis única de 2 mg de fingolimod ejerció un efecto débil sobre las AUC del fingolimod y del fosfato de fingolimod, disminuyendo ambas en alrededor de un 40%. Se desconoce la importancia clínica de tal disminución.

Análisis farmacocinético poblacional de posibles interacciones farmacológicas

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con esclerosis múltiple no arrojó indicios de que la fluoxetina y la paroxetina (como inhibidores potentes de la CYP2D6) afecten de forma significativa las concentraciones de fingolimod o de fosfato de fingolimod. Además, los siguientes fármacos de prescripción habitual no afectan de forma clínicamente importante ($\leq 20\%$) la concentración de fingolimod o de fosfato de fingolimod: baclofeno, gabapentina, oxibutinina, amantadina, modafinilo, amitriptilina, pregabalina, corticoesteroides y anticonceptivos orales.

Análisis clínicos

El fingolimod disminuye la cantidad de linfocitos sanguíneos al propiciar su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos en sangre periférica para evaluar el estado de las subpoblaciones linfocitarias de un paciente tratado con Gilenya.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Los análisis clínicos que exigen el uso de células mononucleadas circulantes (linfocitos) requieren un volumen mayor de sangre a causa del menor número de linfocitos circulantes.

EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**Embarazo****Registro de exposición en el embarazo**

Existe un registro que monitoriza los desenlaces del embarazo en mujeres expuestas a Gilenya durante el embarazo. A las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Gilenya se las alentará a inscribirse en este registro llamando al xxx-xxx-xxxx o visitando la página web www.gilenyapregnancyregistry.com.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Los estudios sobre la función reproductora en ratas han demostrado que Gilenya fue teratógeno a partir de dosis correspondientes al doble de la exposición que se alcanza en el ser humano con la dosis recomendada de 0,5 mg. Los estudios en animales han revelado efectos tóxicos en la función reproductora, como pérdidas fetales y defectos orgánicos, en particular tronco arterial persistente y comunicación interventricular. Además, se sabe que el receptor afectado por el fingolimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) participa en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. Debe evitarse el uso de Gilenya en la gestante o la mujer fértil, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto.

Los estudios realizados en EE. UU., Canadá, en los principales países de la UE y en países sudamericanos han revelado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con esclerosis múltiple (EM) es similar al de la población general. En cuanto a los abortos espontáneos y las muertes fetales, el riesgo específico en la población con EM en EE. UU. parece ser similar al de la población general de este país.

Consideraciones clínicas**Parto**

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

Datos en el ser humano

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Para los más de 300 casos prospectivos notificados de recién nacidos vivos con exposición materna al fingolimod durante el embarazo, la proporción de malformaciones congénitas significativas es similar a la prevalencia en la población general.

Datos en animales

El fingolimod fue teratógeno en ratas cuando se administró en dosis de 0,1 mg/kg o mayores. Una dosis de 0,1 mg/kg en ratas corresponde al doble de la exposición que se alcanza en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg. Las malformaciones viscerales más frecuentes en los fetos fueron el tronco arterial persistente y la comunicación interventricular. Con dosis de 1 mg/kg o mayores se apreció un aumento de pérdidas postimplantacionales en las ratas y con la dosis de 3 mg/kg hubo una disminución de fetos viables. El fingolimod no fue teratógeno en conejos; no obstante, se observó una mayor mortalidad embriofetal con dosis de 1,5 mg/kg o mayores, así como una disminución de fetos viables y un retraso del crecimiento fetal con la dosis de 5 mg/kg. Una dosis de 1,5 mg/kg en conejos corresponde a una exposición similar a la que se alcanza en humanos con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los datos disponibles no indican que Gilenya se asocie a un mayor riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón.

En las ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) se redujo en el período puerperal temprano cuando se administraron dosis que no eran tóxicas para la progenitora. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó al peso corporal, ni al desarrollo, el comportamiento o la fecundidad de los animales de la generación F1.

Lactancia**Resumen de riesgos**

El fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se dispone de datos de los efectos de Gilenya sobre el lactante ni sobre la producción de leche. Como muchos fármacos pasan a la leche humana y dada la posibilidad de que el fingolimod produzca reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres que reciben Gilenya no deben amamantar.

Mujeres y varones con capacidad de procrear**Anticoncepción**

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, se debe comunicar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas los posibles riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Gilenya. Como el compuesto tarda unos 2 meses en eliminarse del organismo después de retirar el tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), el riesgo potencial para el feto puede persistir y es necesario seguir utilizando métodos anticonceptivos durante ese período.

Infertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no indican que el fingolimod se asocie a un mayor riesgo de subfertilidad (fecundidad reducida).

SOBREDOSIS

Dosis únicas hasta 80 veces mayores que la dosis recomendada (de 0,5 mg) fueron bien toleradas en voluntarios adultos sanos. Con la dosis de 40 mg, 5 de 6 sujetos refirieron una ligera opresión o malestar torácicos que eran clínicamente indicativos de reactividad de las vías respiratorias de pequeño calibre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

El fingolimod puede inducir bradicardia. El descenso de la frecuencia cardíaca suele comenzar durante la hora posterior a la primera administración y alcanza su valor máximo en un plazo de 6 horas después de la administración. Se han notificado casos de conducción auriculoventricular lenta y casos aislados de bloqueo auriculoventricular completo de carácter transitorio y resolución espontánea (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

En caso de sobredosis en un paciente que recibe Gilenya por primera vez, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, para lo cual podría ser necesario mantener monitorizado al paciente hasta el día siguiente. Es necesario determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la tensión arterial, y realizar electrocardiogramas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Ni la diálisis ni la plasmaféresis lograrán eliminar significativamente el fingolimod del organismo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

El fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La esfingosinacinasasa lo metaboliza y convierte en el metabolito activo fosfato de fingolimod. El fosfato de fingolimod se fija (en concentraciones nanomolares bajas) a los receptores 1, 3 y 4 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizados en los linfocitos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para fijarse a los receptores 1, 3 y 5 de la S1P presentes en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional de los receptores de la S1P en los linfocitos, el fosfato de fingolimod bloquea la capacidad de estos últimos para egresar de los ganglios linfáticos y causa de ese modo una redistribución de dichas células y no una disminución de su número. Esta redistribución reduce la infiltración de linfocitos patógenos —entre ellos, los linfocitos Th17 proinflamatorios— en el interior del SNC, donde hubieran participado en la inflamación y el daño del tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indican que el fingolimod también puede ejercer un efecto beneficioso en la esclerosis múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neurales. El fingolimod penetra en el SNC de los seres humanos y de los animales, y reduce la astrogliosis, la desmielinización y la pérdida neuronal. Además, el tratamiento con fingolimod aumenta la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado del cerebro, lo cual favorece la supervivencia neuronal y mejora las funciones motoras.

Propiedades farmacodinámicas**Sistema inmunitario**

Efectos sobre las cifras de células inmunitarias de la sangre. Entre 4 y 6 horas después de la primera administración de 0,5 mg de fingolimod, la cifra de linfocitos desciende hasta cerca del 75% del valor inicial. Dicha cifra sigue disminuyendo a lo largo de dos semanas con la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

administración diaria hasta alcanzar su nivel mínimo de 500 células/ μ l aproximadamente (en torno al 30% de la cifra inicial). El 18% de los pacientes presentan mínimos por debajo de 200 células/ μ l en al menos una ocasión. La cifra baja de linfocitos persiste con la administración diaria crónica. La mayoría de los linfocitos T y B circulan habitualmente entre los órganos linfáticos, y el fingolimod afecta principalmente a estas células. Entre el 15 y el 20% de los linfocitos T son de fenotipo efector y de memoria, es decir, células que desempeñan una función importante en la vigilancia inmunitaria periférica. Esta subpoblación de linfocitos normalmente no circula a los órganos linfáticos y por ese motivo no se ve afectada por el fingolimod. El número de linfocitos periféricos aumenta a los pocos días de retirar el tratamiento con Gilenya y generalmente se normaliza en el plazo de uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod reduce levemente el número de neutrófilos al 80% del valor inicial aproximadamente. El fingolimod no afecta a los monocitos.

Frecuencia y ritmo cardíacos

El fingolimod reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las 6 horas siguientes a la administración y el 70% del efecto cronotrópico negativo se manifiesta el primer día. La frecuencia cardíaca regresa progresivamente a su valor inicial en el plazo de un mes de tratamiento crónico.

El tratamiento con fingolimod no afecta las respuestas autónomas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio.

Al inicio del tratamiento con fingolimod, se observa un aumento de extrasístoles auriculares, pero no una mayor frecuencia de fibrilación o aleteo auriculares ni de arritmias o de extrasístoles ventriculares. El tratamiento con fingolimod no se asocia a una disminución del gasto cardíaco.

La atropina, la isoprenalina o el salmeterol pueden revertir la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por el fingolimod.

Potencial de prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT con dosis de 1,25 o de 2,5 mg de fingolimod, en el estado de equilibrio, cuando el fármaco todavía ejercía un efecto cronotrópico negativo, se observó una prolongación del intervalo QTcI con un límite superior del intervalo de confianza del 90% de $\leq 13,0$ ms. No existe relación entre la dosis (o la exposición) del fingolimod y la prolongación del QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció a indicios firmes de un aumento de la incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuesen absolutos o relativos con respecto al inicio. En los estudios de esclerosis múltiple no se apreció una prolongación clínicamente importante del intervalo QT.

Función pulmonar

El tratamiento con dosis únicas o repetidas de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas no se asocia a un aumento detectable de la resistencia de las vías respiratorias (al paso del aire), medida a través del FEV₁ y del flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, dosis únicas de fingolimod ≥ 5 mg (diez veces la dosis recomendada) se asocian a un aumento dosodependiente de la resistencia de las vías respiratorias. El tratamiento con dosis repetidas de 0,5, 1,25 o 5 mg de fingolimod no se asocia a una oxigenación insuficiente ni a una desaturación de oxígeno con el ejercicio, ni tampoco a una mayor reactividad de las vías respiratorias a la metacolina. Los sujetos en tratamiento con fingolimod presentan una reacción broncodilatadora normal a los agonistas β inhalados.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

La absorción del fingolimod es lenta ($t_{m\acute{a}x}$ de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$ en términos de la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y en la cantidad de metabolitos fecales extrapolada al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta aparente es alta (93%).

La ingestión de alimentos no altera la $C_{m\acute{a}x}$ del fingolimod y del fosfato de fingolimod ni la exposición (AUC) a dichas sustancias. Por consiguiente, Gilenya se puede administrar con independencia del horario de comidas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Las concentraciones sanguíneas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 o 2 meses con la pauta de administración de una vez al día y son unas diez veces mayores que las que se obtienen con la primera administración.

Distribución

El fingolimod se distribuye ampliamente entre los eritrocitos y la fracción absorbida en las células sanguíneas es del 86%. La absorción del fosfato de fingolimod en dichas células es menor (<17%). El fingolimod y el fosfato de fingolimod se hallan principalmente unidos a proteínas (>99,7%). La alteración renal o el deterioro hepático no alteran la unión del fingolimod o del fosfato de fingolimod a las proteínas.

El fingolimod se distribuye ampliamente entre los tejidos del cuerpo, con un volumen de distribución en torno a 1200 ± 260 L. Un estudio en cuatro sujetos sanos que recibieron una dosis intravenosa única de fingolimod radiomarcado con un isótopo del yodo demostró que el fingolimod ingresa en el encéfalo. En un estudio de 13 pacientes varones con esclerosis múltiple que recibieron 0,5 mg diarios de Gilenya se observó que, en el estado de equilibrio, la cantidad de fingolimod (y de fosfato de fingolimod) en el semen era más de 10 000 veces menor que la dosis administrada (0,5 mg).

Metabolismo

La biotransformación del fingolimod en el ser humano ocurre básicamente por tres vías: por fosforilación estereoselectiva y reversible al metabolito farmacológicamente activo, el enantiómero (S) del fosfato de fingolimod; por biotransformación oxidativa catalizada principalmente por la CYP4F2 (y posiblemente por otras isoformas CYP4F) y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos; y por formación de análogos ceramídicos apolares del fingolimod sin actividad farmacológica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

Tras la administración de una dosis única de ¹⁴C-fingolimod por vía oral, los principales componentes fingolimódicos de la sangre –a juzgar por su contribución al AUC del total de componentes radioactivos hasta 816 horas después de la administración– son el propio fingolimod (23,3%), el fosfato de fingolimod (10,3%) y metabolitos inactivos (el metabolito de ácido carboxílico M3 [8,3%], el metabolito ceramídico M29 [8,9%] y el metabolito ceramídico M30 [7,3%]).

Eliminación

La depuración sanguínea del fingolimod es de $6,3 \pm 2,3$ l/h y la vida media de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días en promedio. La concentración sanguínea del fosfato de fingolimod disminuye paralelamente a la del fingolimod en la fase terminal, lo que resulta en vidas medias similares para ambos.

Tras la administración oral, alrededor del 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. El fingolimod y el fosfato de fingolimod no se excretan inalterados en la orina, pero son los principales componentes presentes en las heces, donde cada uno representa menos del 2,5% de la dosis. Al cabo de 34 días se ha recuperado el 89% de la dosis administrada.

Linealidad

La concentración del fingolimod y del fosfato de fingolimod aumenta de forma claramente proporcional a la dosis después de la administración repetida de 0,5 o 1,25 mg de fingolimod una vez al día.

En los pacientes pediátricos, la concentración del fosfato de fingolimod aumenta de forma claramente proporcional a la dosis después de la administración repetida de 0,25 mg o 0,5 mg de fingolimod una vez al día.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

El deterioro hepático severo incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del fingolimod en un 32 y un 43%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del fosfato de fingolimod en un 25 y un 14%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente de ambos análisis permanece inalterada. No es necesario ajustar la dosis de Gilenya en los pacientes con alteración renal.

Disfunción hepática

Al evaluarse la farmacocinética del fingolimod en dosis únicas (de 1 o 5 mg) en sujetos con alteración renal leve, moderada o severa (clases A, B y C de Child-Pugh) no se observó ninguna alteración de la $C_{m\acute{a}x}$, pero sí un aumento del AUC del 12, 44 y 103%, respectivamente. La vida media de eliminación aparente permanece inalterada en el deterioro hepático leve, pero se prolonga en un 49-50% en el deterioro hepático moderado o severo. En los pacientes con deterioro hepático severo (clase C de Child-Pugh), la $C_{m\acute{a}x}$ de fosfato de fingolimod es un 22% menor y el AUC es un 38% mayor. No se evaluó la farmacocinética del fosfato de fingolimod en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Aunque el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

deterioro hepático produjo cambios en el destino del fingolimod y el fosfato de fingolimod, la magnitud de tales cambios no justifica modificar la dosis de fingolimod en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado (clases A y B de Child-Pugh). El fingolimod debe usarse con precaución en los pacientes con deterioro hepático severo (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

La concentración del fosfato de fingolimod en el estado de equilibrio es similar en adultos y en pacientes pediátricos.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Gilenya en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Pacientes geriátricos

El modo de eliminación y los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, no se tiene suficiente experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años.

Origen étnico

El origen étnico no ejerce efectos clínicamente importantes en la farmacocinética del fingolimod ni del fosfato de fingolimod.

Sexo biológico

El sexo biológico no afecta la farmacocinética del fingolimod ni del fosfato de fingolimod.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Gilenya se demostró en dos estudios de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante que recibieron 0,5 o 1,25 mg de fingolimod (Gilenya) una vez al día. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos dos recaídas clínicas en los dos años anteriores a la aleatorización, o al menos una recaída clínica en el año precedente a dicha aleatorización, y que presentaban puntuaciones de entre 0 y 5,5 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Tras el registro de Gilenya se llevó a cabo un tercer estudio en la misma población de pacientes.

Se ha determinado la eficacia y la seguridad de las dosis de Gilenya de 0,25 o 0,5 mg administradas una vez al día (dosis seleccionada según el peso corporal y las medidas de exposición) en pacientes pediátricos de 10 a <18 años de edad con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Estudio D2301 (FREEDOMS)

El estudio D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo clínico de fase III, comparativo con placebo, aleatorizado, de doble enmascaramiento y de dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante que no habían recibido interferón β ni acetato de glatirámico por lo menos durante 3 meses antes del estudio ni natalizumab por lo menos durante 6 meses antes del estudio. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

cada 3 meses y en el momento en que se produjeron las presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones de resonancia magnética el día de la selección y en los meses 6, 12 y 24. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de recidivas (TAR).

La edad mediana fue de 37 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 6,7 años y la puntuación mediana inicial de la EDSS fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya 0,5 mg ($n = 425$), Gilenya 1,25 mg ($n = 429$) o el placebo ($n = 418$) durante 24 meses. La duración mediana de tratamiento fue de 717 días (Gilenya 0,5 mg), 715 días (Gilenya 1,25 mg) y 718,5 días (placebo).

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya que en los que recibieron placebo. El criterio de valoración secundario clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, que se definió como el incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses se alargó considerablemente con el tratamiento con Gilenya en comparación con el placebo. No se apreciaron diferencias significativas entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg en ninguno de los dos criterios de valoración.

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 3 y las Figuras 1 y 2.

Tabla 3 Resultados clínicos y de RM del estudio FREEDOMS

	Gilenya 0,5 mg	Gilenya 1,25 mg	Placebo
Criterios clínicos	<i>N</i> = 425	<i>N</i> = 429	<i>N</i> = 418
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,18 ($p < 0,001^*$)	0,16 ($p < 0,001^*$)	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	54	60	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	70,4 ($p < 0,001^*$)	74,7 ($p < 0,001^*$)	45,6
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,70 (0,52; 0,96) ($p = 0,024^*$)	0,68 (0,50; 0,93) ($p = 0,017^*$)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,63 (0,44; 0,90) ($p = 0,012^*$)	0,60 (0,41; 0,86) ($p = 0,006^*$)	
Criterios de RM			
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas	<i>n</i> = 370	<i>n</i> = 337	<i>n</i> = 339
Número mediano (medio) en 24 meses	0,0 (2,5) ($p < 0,001^*$)	0,0 (2,5) ($p < 0,001^*$)	5,0 (9,8)
Número de lesiones realizadas con Gd	<i>n</i> = 369 (mes 24)	<i>n</i> = 343 (mes 24)	<i>n</i> = 332 (mes 24)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

	Gilenya 0,5 mg	Gilenya 1,25 mg	Placebo
Número mediano (medio) al			
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,3)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (1,1)
Mes 24	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
	($p < 0,001^*$ en cada tiempo analizado)	($p < 0,001^*$ en cada tiempo analizado)	
Variación porcentual del volumen total de lesiones en T2	$n = 368$	$n = 343$	$n = 339$
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	-1,7 (10,6) ($p < 0,001^*$)	-3,1 (1,6) ($p < 0,001^*$)	8,6 (33,8)
Variación del volumen de lesiones hipointensas en T1	$n = 346$	$n = 317$	$n = 305$
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	0,0 (8,8) ($p = 0,012^*$)	-0,2 (12,2) ($p = 0,015^*$)	1,6 (50,7)
Variación porcentual del volumen cerebral	$n = 357$	$n = 334$	$n = 331$
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	-0,7 (-0,8) ($p < 0,001^*$)	-0,7 (-0,9) ($p < 0,001^*$)	-1,0 (-1,3)

Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar (IDT). En los análisis de los criterios de RM se usó la población evaluable.

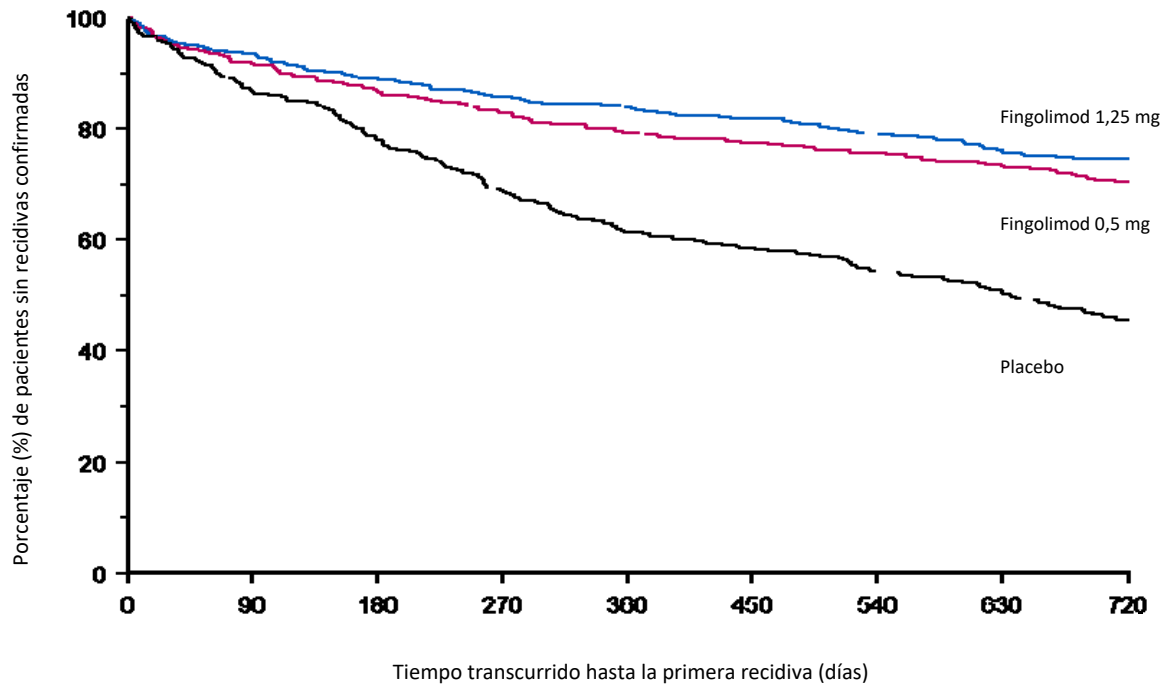
* Indica significación estadística con respecto al placebo con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores de p: tasa anualizada de recidivas (TAR) general, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, grupo de países, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes sin recidivas, por el modelo de regresión logística, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 o 6 meses, por el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, grupo de países, EDSS inicial y edad; lesiones en T2 nuevas o agrandadas, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento y grupo de países; lesiones realizadas con Gd, por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, grupo de países y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y variación porcentual del volumen de lesiones y del volumen cerebral, por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, grupo de países y el valor inicial correspondiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

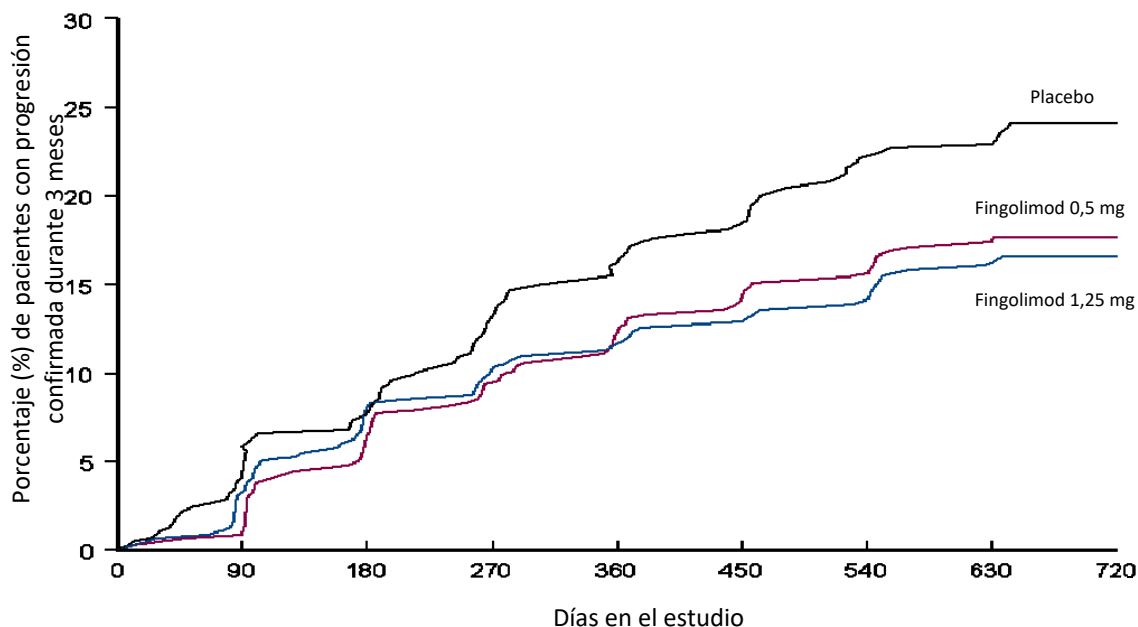
Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS (población por IDT)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Figura 2 Gráfico acumulativo del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio FREEDOMS (población por IDT)



Los pacientes que completaron el estudio FREEDOMS (D2301) tenían la posibilidad de participar en un estudio de ampliación (D2301E1) con enmascaramiento de la dosis. Así pues, 920 pacientes del estudio principal pasaron al de ampliación y recibieron fingolimod ($n = 331$ continuaron en el grupo de 0,5 mg, 289 siguieron en el grupo de 1,25 mg, 155 del grupo del placebo pasaron a recibir 0,5 mg de fingolimod y 145 del grupo del placebo pasaron a recibir 1,25 mg de fingolimod). En 811 de estos pacientes (el 88,2%), el seguimiento fue de por lo menos 18 meses durante el estudio de ampliación. La duración acumulada máxima de la exposición a 0,5 mg de fingolimod (fase principal + estudio de ampliación) fue de 1782 días.

En el mes 24 del estudio de ampliación, los pacientes que en el estudio principal habían recibido el placebo presentaban reducciones de la TAR del 55% tras su pase al grupo de fingolimod 0,5 mg (cociente de TAR: 0,45; IC del 95%: 0,32; 0,62; $p < 0,001$). La TAR de los pacientes que en el estudio principal habían recibido 0,5 mg de fingolimod siguió siendo baja durante el estudio de ampliación (TAR de 0,10 en el estudio de ampliación).

Estudio D2309 (FREEDOMS II)

El estudio D2309 (FREEDOMS II) tuvo un diseño similar al del estudio D2301 (FREEDOMS): fue un ensayo clínico de fase III, comparativo con placebo, aleatorizado, de doble enmascaramiento y de dos años de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante que no habían recibido interferón β ni acetato de glatirámero por lo menos durante 3 meses antes del estudio ni natalizumab por lo menos durante 6 meses antes del estudio. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

en el momento en que se produjeron las presuntas recidivas. Se efectuaron evaluaciones de resonancia magnética el día de la selección y en los meses 6, 12 y 24. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de recidivas (TAR).

La edad mediana fue de 40,5 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 8,9 años y la puntuación mediana inicial de la EDSS fue de 2,5. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya 0,5 mg ($n = 358$), Gilenya 1,25 mg ($n = 370$) o el placebo ($n = 355$) durante 24 meses.

La duración mediana del tratamiento fue de 719 días con 0,5 mg y de 719 días con el placebo. Algunos pacientes asignados aleatoriamente a la dosis de 1,25 mg de fingolimod pasaron a recibir de forma enmascarada 0,5 mg de fingolimod cuando se conocieron los resultados del estudio 2301 y confirmaron el mejor balance de beneficios y riesgos de la dosis inferior. Así pues, 113 pacientes de este grupo (el 30,5%) cambiaron de dosis: la duración mediana del tratamiento en este grupo fue de 496,1 días con 1,25 mg de fingolimod y de 209,8 días con 0,5 mg de fingolimod.

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya que en los que recibieron placebo. El primer criterio secundario de valoración clave fue la variación del volumen cerebral con respecto al inicio. La pérdida de volumen cerebral fue significativamente menor con Gilenya que con el placebo. El otro criterio secundario de valoración clave fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El riesgo de progresión de la discapacidad no difirió en grado estadísticamente significativo entre los grupos de Gilenya y del placebo.

No se apreciaron diferencias significativas entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg en ningún criterio de valoración.

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

Tabla 4 Resultados clínicos y de RM del estudio FREEDOMS II

	Gilenya 0,5 mg	Gilenya 1,25 mg	Placebo
Criterios clínicos	<i>N</i> = 358	<i>N</i> = 370	<i>N</i> = 355
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,21 ($p < 0,001^*$)	0,20 ($p < 0,001^*$)	0,40
Reducción relativa (porcentaje)	48	50	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	71,5 ($p < 0,001^*$)	73,2 ($p < 0,001^*$)	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) ($p = 0,227$)	0,72 (0,53; 0,99) ($p = 0,041^*$)	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 6 meses)	0,72 (0,48; 1,07) ($p = 0,113$)	0,72 (0,48; 1,08) ($p = 0,101$)	
Criterios de RM			
Variación porcentual del volumen cerebral	<i>n</i> = 266	<i>n</i> = 247	<i>n</i> = 249

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

	Gilenya 0,5 mg	Gilenya 1,25 mg	Placebo
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	-0,7 (-0,9) ($p < 0,001^*$)	-0,6 (-0,6) ($p < 0,001^*$)	-1,0 (-1,3)
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas	$n = 264$	$n = 245$	$n = 251$
Número mediano (medio) en 24 meses	0,0 (2,3) ($p < 0,001^*$)	0,0 (1,6) ($p < 0,001^*$)	4,0 (8,9)
Número de lesiones realizadas con Gd	$n = 269$ (mes 24)	$n = 251$ (mes 24)	$n = 256$ (mes 24)
Número mediano (medio) al			
Mes 6	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)
Mes 12	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (1,3)
Mes 24	0,0 (0,4) ($p < 0,001^*$ en cada tiempo analizado)	0,0 (0,2) ($p < 0,001^*$ en cada tiempo analizado)	0,0 (1,2)
Variación porcentual del volumen total de lesiones en T2	$n = 262$	$n = 242$	$n = 247$
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	-7,1 (13,7) ($p < 0,001^*$)	-10,1 (-7,7) ($p < 0,001^*$)	0,8 (25,1)
Variación del volumen de lesiones hipointensas en T1	$n = 225$	$n = 209$	$n = 209$
Variación porcentual mediana (media) en 24 meses	-9,9 (12,6) ($p = 0,372$)	-10,9 (-4,7) ($p = 0,205$)	-8,5 (26,4)

Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar (IDT). En los análisis de los criterios de RM se usó la población evaluable.

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

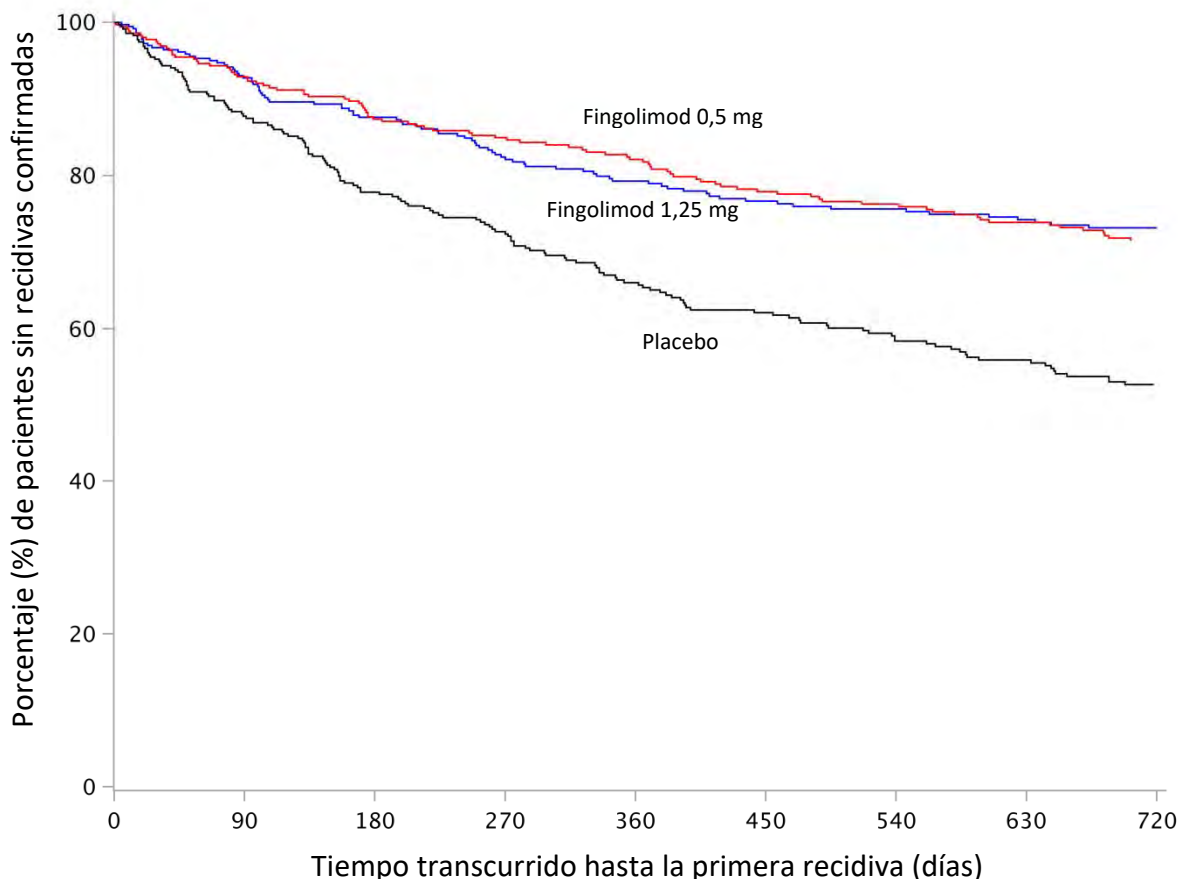
Determinación de los valores de p : tasa anualizada de recidivas (TAR) general, por regresión binomial negativa con ajuste por tratamiento, grupo de países, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes sin recidivas, por el modelo de regresión logística, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a lo largo de 3 o 6 meses, por el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, grupo de países, EDSS inicial y edad; lesiones en T2 nuevas o agrandadas, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento y grupo de países; lesiones realizadas con Gd, por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, grupo de países y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y variación porcentual del volumen de lesiones y del volumen cerebral, por ANCOVA ordinal, con ajuste por tratamiento, grupo de países y el valor inicial correspondiente.

† Análisis adicionales revelaron que los resultados obtenidos en la población general no eran significativos debido a progresiones falsamente positivas en el subgrupo de pacientes que en la visita inicial tenían una EDSS de 0 ($n = 62$, 8,7% de la población de estudio). En los pacientes con EDSS > 0 ($n = 651$; el 91,3% de la población de estudio), la dosis de 0,5 mg de fingolimod produjo una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa en comparación con el placebo (CRI = 0,70; IC (0,50; 0,98); $p = 0,040$), tal como se había observado en el estudio FREEDOMS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Figura 3 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio FREEDOMS II (población por IDT)

**Estudio D2302 (TRANSFORMS)**

El estudio D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo clínico de fase III, comparativo con tratamiento activo (30 µg de interferón β-1a administrado por vía intramuscular una vez a la semana), aleatorizado, de doble enmascaramiento, doble simulación y un año de duración, efectuado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente que no habían recibido natalizumab en los 6 meses previos. Se permitió la terapia previa con interferón β o acetato de glatirámico hasta el momento de la aleatorización.

Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y en el momento en que se produjeron presuntas recidivas. Se realizaron evaluaciones de RM el día de la selección y al mes 12. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de recidivas.

La edad mediana fue de 36 años, la duración mediana de la enfermedad fue de 5,9 años y la puntuación mediana de la EDSS al inicio fue de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Gilenya 0,5 mg ($n = 431$), Gilenya 1,25 mg ($n = 426$) o interferón β-1a en dosis de 30 µg por vía intramuscular una vez a la semana ($n = 435$) durante 12 meses. La duración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

mediana del tratamiento fue de 365 días con Gilenya 0,5 mg, de 354 días con Gilenya 1,25 mg y de 361 días con el interferón β -1a.

La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya que en los que recibieron interferón β -1a por vía i.m. No hubo ninguna diferencia significativa entre las dosis de 0,5 y de 1,25 mg de fingolimod (Gilenya). Los criterios secundarios de evaluación claves fueron el número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses, definida por un incremento de la EDSS de por lo menos un punto con respecto al inicio (o por un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5) de forma sostenida durante 3 meses. El número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas fue significativamente menor en los pacientes tratados con Gilenya que en los que recibieron interferón β -1a por vía i.m. Al cabo de un año, no se apreció ninguna diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres meses entre los pacientes del grupo de Gilenya y los que recibieron interferón β -1a i.m. No se apreciaron diferencias significativas entre las dosis de 0,5 y 1,25 mg en ninguno de los dos criterios de valoración.

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 5 y la Figura 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Tabla 5 Resultados clínicos y de RM del estudio TRANSFORMS

	Gilenya 0,5 mg	Gilenya 1,25 mg	Interferón β-1a, 30 μg, i.m.
Criterios clínicos	<i>N</i> = 429	<i>N</i> = 420	<i>N</i> = 431
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,16 (<i>p</i> < 0,001*)	0,20 (<i>p</i> < 0,001*)	0,33
Reducción relativa (porcentual)	52	38	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 12 meses	82,5 (<i>p</i> < 0,001*)	80,5 (<i>p</i> < 0,001*)	70,1
Riesgo de progresión de la discapacidad			
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) (confirmado durante 3 meses)	0,71 (0,42; 1,21) (<i>p</i> = 0,209)	0,85 (0,51; 1,42) (<i>p</i> = 0,543)	
Criterios de RM			
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas	<i>n</i> = 380	<i>n</i> = 356	<i>n</i> = 365
Número mediano (medio) durante 12 meses	0,0 (1,7) (<i>p</i> = 0,004*)	1,0 (1,5) (<i>p</i> < 0,001*)	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd	<i>n</i> = 374	<i>n</i> = 352	<i>n</i> = 354
Número mediano (medio) en 12 meses	0,0 (0,2) (<i>p</i> < 0,001*)	0,0 (0,1) (<i>p</i> < 0,001*)	0,0 (0,5)
Variación porcentual del volumen cerebral	<i>n</i> = 368	<i>n</i> = 345	<i>n</i> = 359
Variación porcentual mediana (media) durante 12 meses	-0,2 (-0,3) (<i>p</i> < 0,001*)	-0,2 (-0,3) (<i>p</i> < 0,001*)	-0,4 (-0,5)

Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar (IDT). En los análisis de los criterios de RM se usó la población evaluable.

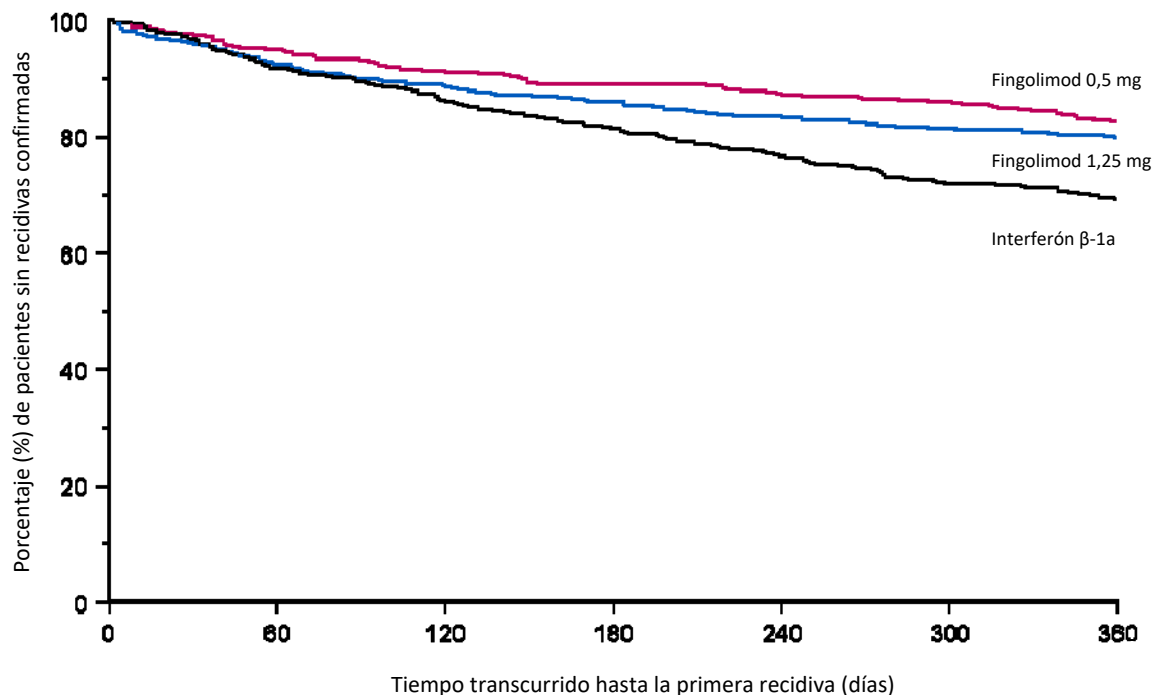
* Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a i.m. con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores de *p*: tasa anualizada de recidivas (TAR) general, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; porcentaje de pacientes sin recidivas, por el modelo de regresión logística, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; riesgo de progresión de la discapacidad, por el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, país, EDSS inicial y edad; lesiones en T2 nuevas o agrandadas, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, país, número de recidivas en los 2 años previos y EDSS inicial; lesiones realizadas con Gd, por análisis de covarianza (ANCOVA) ordinal, con ajuste por tratamiento, país y número inicial de lesiones realizadas con Gd; y variación porcentual del volumen cerebral, por la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Figura 4 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 12. Estudio TRANSFORMS (población por IDT)



Los pacientes que completaron el estudio TRANSFORMS (D2302) tenían la posibilidad de participar en un estudio de ampliación con enmascaramiento de la dosis. Así pues, 1030 pacientes del estudio principal pasaron a la fase de ampliación (estudio D2302E1) y recibieron fingolimod (357 continuaron en el grupo de 0,5 mg, 330 siguieron en el grupo de 1,25 mg, 167 del grupo del interferón β-1a pasaron a recibir 0,5 mg de fingolimod y 176 del grupo del interferón β-1a pasaron a recibir 1,25 mg de fingolimod). En 882 de estos pacientes (el 85,9%), el seguimiento fue de por lo menos 12 meses durante la fase de ampliación. La duración acumulada máxima de la exposición a 0,5 mg de fingolimod (fase principal + estudio de ampliación) fue de 1594 días.

Al mes 12 del estudio de ampliación, los pacientes que en el estudio principal habían recibido interferón β-1a i.m. presentaban reducciones relativas de la TAR del 30% tras su pase al grupo de fingolimod 0,5 mg (cociente de TAR: 0,70; $p = 0,06$). La TAR de los pacientes que habían recibido fingolimod 0,5 mg en el estudio principal fue baja durante la fase principal y el estudio de ampliación (TAR de 0,18 hasta el mes 24).

Los resultados conjuntos de los estudios D2301 (FREEDOMS) y D2302 (TRANSFORMS) revelan una reducción sistemática de la tasa anualizada de recidivas con Gilenya (en comparación con el tratamiento de referencia) en los subgrupos definidos con arreglo al sexo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

biológico, la edad, la terapia previa de la esclerosis múltiple, la actividad de la enfermedad o el grado de discapacidad al inicio.

Estudio D2311 (PARADIGMS) en pacientes pediátricos mayores de 10 años

El estudio D2311 (PARADIGMS) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo, de grupos paralelos y duración flexible de hasta 24 meses, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del fingolimod en comparación con el interferón β -1a en pacientes pediátricos de 10 a <18 años de edad con esclerosis múltiple. Se permitió la terapia previa con interferón β , dimetilfumarato o acetato de glatirámico hasta el momento de la aleatorización. Se realizaron exámenes neurológicos el día de la selección, cada 3 meses y en el momento en que se produjeron presuntas recaídas. Se realizaron evaluaciones de RM el día de la selección y cada 6 meses a lo largo de todo el estudio. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de recaídas.

La edad mediana fue de 16 años, la duración mediana de la enfermedad desde el primer síntoma fue de 1,5 años y la puntuación mediana de la EDSS al inicio fue de 1,5. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen fingolimod o interferón β -1a por vía intramuscular una vez a la semana durante 24 meses. La duración mediana del tratamiento fue de 634 días con fingolimod y de 547 días con interferón β -1a.

El criterio principal de valoración, la tasa anualizada de recaídas, fue significativamente menor en los pacientes tratados con fingolimod que en los que recibieron interferón β -1a (reducción relativa en la TAR del 81,9%). El criterio secundario de valoración clave, la tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas hasta el mes 24, fue también significativamente menor en los pacientes tratados con fingolimod que en los que recibieron interferón β -1a, como también fue el número de lesiones en T1 realzadas con Gd por exploración hasta el mes 24. El fingolimod también redujo significativamente la tasa anualizada de atrofia cerebral, con respecto al valor inicial, hasta el mes 24. Un análisis a posteriori (*post hoc*) confirmó que el tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses se alargó significativamente con el tratamiento con fingolimod en comparación con el interferón β -1a.

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 6, la Figura 5 y la Figura 6.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Tabla 6 Resultados clínicos y de RM del estudio PARADIGMS

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferón β-1a i.m. 30 µg
Criterios clínicos	<i>N</i> = 107	<i>N</i> = 107 [#]
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal)	0,122 (<i>p</i> < 0,001*)	0,675
Reducción relativa (porcentual)	81,9	
Porcentaje de pacientes sin recidivas al cabo de 24 meses	85,7 (<i>p</i> < 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) (<i>p</i> = 0,007*)	
Criterios de RM		
Tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas	<i>n</i> = 106	<i>n</i> = 102
Media ajustada	4,393 (<i>p</i> < 0,001*)	9,269
Reducción relativa (porcentual)	52,6	
Número de lesiones en T1 realizadas con Gd por exploración hasta el mes 24	<i>n</i> = 105	<i>n</i> = 95
Media ajustada	0,436 (<i>p</i> < 0,001*)	1,282
Reducción relativa (porcentual)	66,0	
Tasa anualizada de atrofia cerebral hasta el mes 24 con respecto al valor inicial	<i>n</i> = 96	<i>n</i> = 89
Media minimocuadrática	-0,48 (<i>p</i> = 0,014*)	-0,80

Todos los análisis de los criterios clínicos se realizaron en la población completa de análisis. En los análisis de los criterios de RM se usó la población evaluable.

[#] Un paciente fue aleatorizado para recibir interferón β-1a 30 µg i.m. semanalmente, pero no pudo ingerir el medicamento simulado y fue retirado del estudio. El paciente fue excluido de la población completa de análisis y de la población de análisis de la seguridad.

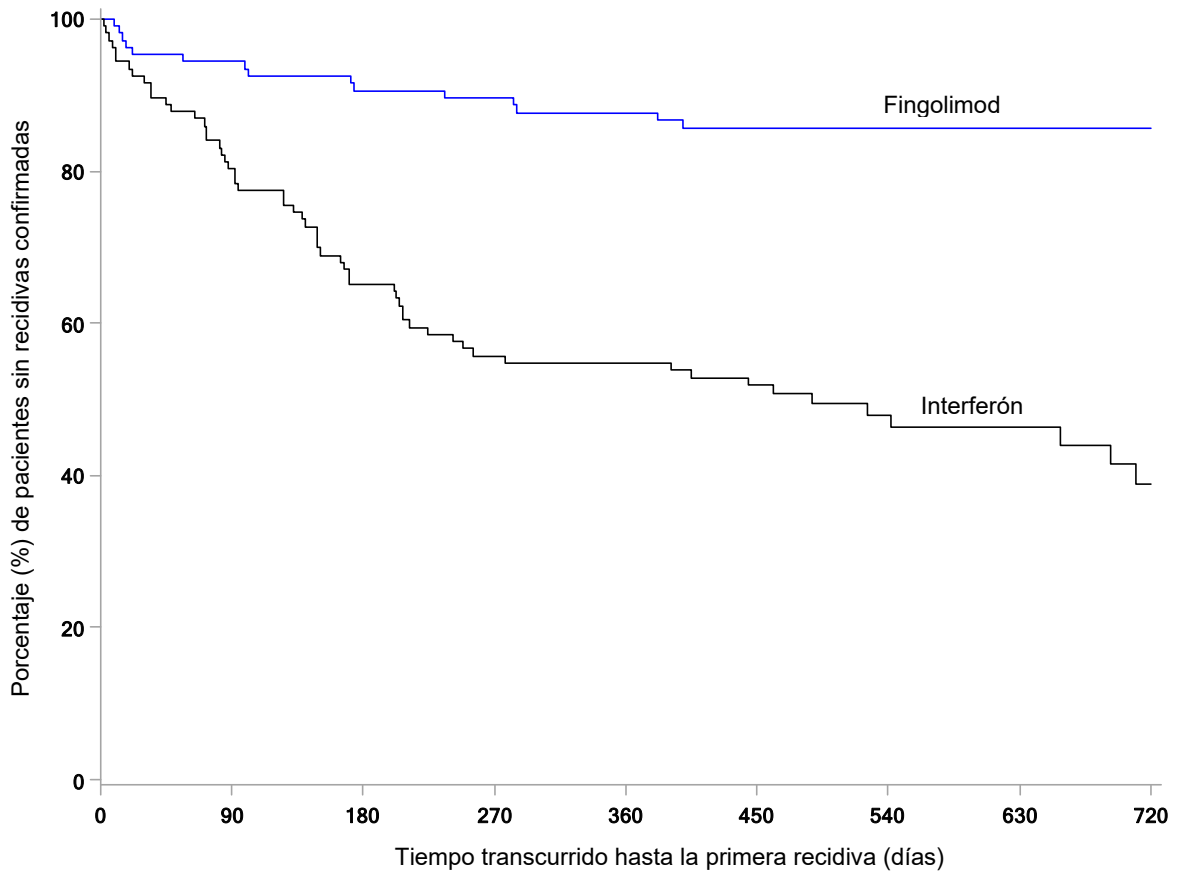
* Indica significación estadística con respecto al interferón β-1a i.m. con un nivel de confianza bilateral de 0,05.

Determinación de los valores de *p*: TAR general por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el sistema interactivo de respuesta por voz, IVRS), y el número de recidivas en los 2 años previos («offset»: tiempo en el estudio); porcentaje de pacientes sin recidivas estimado con el método de Kaplan-Meier; riesgo de progresión de la discapacidad, con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS), y el número de recidivas en los 2 años previos; tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas, por regresión binomial negativa, con ajuste por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS), y número de lesiones en T2 al inicio («offset»: tiempo en el estudio); número de lesiones realizadas con Gd por exploración (*scan*), por regresión binomial negativa con el número acumulado de lesiones en T1 realizadas con Gd en todas las exploraciones de RM programadas después del inicio durante el estudio como la variable de respuesta ajustada por el tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS), y el número inicial de lesiones en T1 realizadas con Gd («offset»: número de exploraciones de RM); y tasa anualizada de atrofia cerebral mediante un modelo ANCOVA ajustado por tratamiento, región, estado puberal (el factor de estratificación en el IVRS), y volumen encefálico total al inicio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

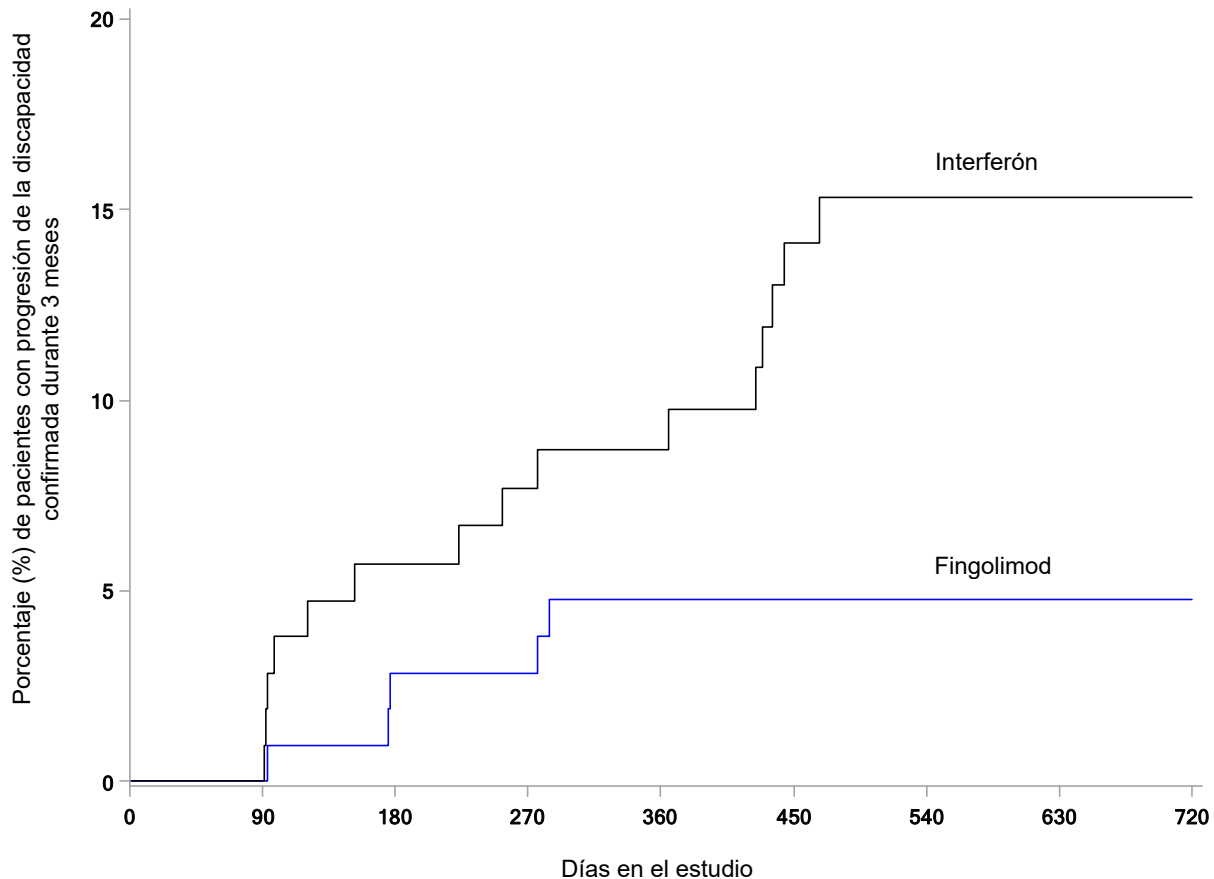
GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Figura 5 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada, hasta el mes 24. Estudio PARADIGMS (grupo completo de análisis)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg****Figura 6**

Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses. Estudio PARADIGMS (grupo completo de análisis)

**DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

El perfil toxicológico preclínico del fingolimod se evaluó en ratones, ratas, perros y macacos. Los principales órganos afectados fueron el sistema linfático (linfocitopenia y atrofia linfática), los pulmones (aumento de peso, hipertrofia del músculo liso en la zona de unión bronquioalveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, aumento de la tensión arterial, alteraciones perivasculares y degeneración miocárdica) en varias especies; los vasos sanguíneos (vasculopatía) de la rata solamente; y la hipófisis, el estómago anterior, el hígado, las glándulas suprarrenales, el tubo digestivo y el sistema nervioso de diversas especies con dosis elevadas únicamente (a menudo asociadas a signos de toxicidad general).

No se observaron signos de carcinogenicidad en un bioensayo de dos años de duración efectuado en ratas con dosis orales de fingolimod de hasta 2,5 mg/kg (la dosis máxima tolerada), lo cual representa un margen de alrededor de 50 veces tomando como base la exposición sistémica humana (AUC) que se alcanza con la dosis de 0,5 mg. No obstante, en un estudio de dos años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg**

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 AUC que se alcanza en el ser humano con la dosis diaria de 0,5 mg.

El fingolimod no fue mutágeno en una prueba de Ames, ni en el ensayo *in vitro* con la línea celular de linfoma de ratón L5178Y. No se observaron efectos clastógenos *in vitro* en las células de pulmón de hámster 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 su motilidad, ni tampoco la fecundidad de las ratas macho y hembra en dosis de hasta 10 mg/kg (la mayor dosis estudiada), lo cual representa un margen de seguridad de casi 150 veces en comparación con el AUC que se alcanza en el ser humano con la dosis diaria de 0,5 mg.

El fingolimod pasa a la leche de los animales tratados durante la lactancia. El fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en conejas preñadas.

Estudios en animales jóvenes

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes mostraron efectos leves en la densidad mineral ósea, respuesta neuroconductual, retraso de la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmunitaria a las estimulaciones repetidas con hemocianina de lapa, que no se consideraron reacciones adversas. En general, los efectos del fingolimod relacionados con el tratamiento en animales jóvenes fueron comparables a los observados en ratas adultas que recibieron niveles similares de dosis, con excepción de la ausencia de hipertrofia del músculo liso en los pulmones de las ratas jóvenes. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en animales jóvenes se basó principalmente en efectos inespecíficos sobre el peso corporal o el consumo de alimentos más que en toxicidad manifiesta.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 25°C

Gilenya no debe utilizarse después de la fecha de caducidad que figura en el envase («EXP»).

Gilenya debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ningún requisito en especial.

Fabricante:

Ver envase secundario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GILENYA CÁPSULAS 0,25 mg

Prospecto internacional

Información publicada en: Noviembre de 2017

~~— marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2017-PSB/GLC-0901-s