

EMULIMOD

Fingolmod 0,5 mg Cápsulas duras

Industria Argentina Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:
Fingolmod clorhidrato * 0,56 mg
Manitol 48,94 mg
Esterarato de magnesio 0,50 mg
*Equivale a 0,5 mg de Fingolmod

La cápsula está compuesta por dióxido de titanio 0,032 mg y gelatina 47,968 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

Fingolmod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificador de la enfermedad (para excepciones e información sobre períodos de aclaramiento (lavado), ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES)

- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Fingolmod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-2 fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolmod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-2 fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como antagonista funcional del receptor de la S1P en los linfocitos, fingolmod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y a una depleción de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, en el SNC, evitando causar una inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos in vitro indican que Fingolmod también podría tener efecto graxo a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

Aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingolmod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un período de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos en una ocasión. El tratamiento crónico diario mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B que circulan habitualmente a través de los órganos linfoides son las células más afectadas por fingolmod.

Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora y son células importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula en los órganos linfoides no resulta afectada por fingolmod. El incremento en su recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con Fingolmod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingolmod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos alcanzando un valor que resulta aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por Fingolmod.

Al inicio del tratamiento Fingolmod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la frecuencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS). La disminución del ritmo cardíaco alcanza su máximo aproximadamente 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se manifiesta el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continua, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolmod. El salmeterol inhalado también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolmod puede haber un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se han observado alteraciones del ritmo como fibrilación (aleteo auricular, arritmias ventriculares o latidos ectópicos. Si el tratamiento con Fingolmod no está asociado con una disminución del volumen minuto cardíaco, las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y las respuestas al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolmod.

El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfocitos. Los mecanismos de acción de la bradicardina y la vasoconstricción también se estudiaron in vitro en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y la arteria del conejo. Se concluyó que la bradicardina podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K+ de rectificación interna activado por la proteína G (IKACH/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

El tratamiento con una única dosis o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolmod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV1 y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de Fingolmod 0,5 mg y 1,25 mg no están asociadas con un incremento de la resistencia dosis-dependiente en la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25 ó 5 mg de Fingolmod no se asocia con el deterioro de la oxigenación, la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías aéreas a metacolina. Los pacientes que reciben tratamiento con Fingolmod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolmod ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de fingolmod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes adultos con EMRR. Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥ 2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 brote durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 1 y 5,5. Después de la autorización de Fingolmod, se completó un tercer ensayo con la misma población de pacientes adultos.

El ensayo D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo de Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1.272 pacientes (n=425 en 0,5 mg, 429 en 1,25 mg, 418 en placebo). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1 - Ensayo B: resultados principales

Variables clínicas	Fingolmod 0,5 mg	Placebo
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	70%**	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses ¹	17%	24%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,70 (0,52, 0,96)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
¹ Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.		
**p<0,001, *p<0,05 comparado con placebo.		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo B principal de 24 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (D2301E1) y recibir fingolmod. En total, entraron 920 pacientes (n=331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93% todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo fingolmod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg en el ensayo de extensión fue de 0,17 (0,21 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a fingolmod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal). Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo con fingolmod de Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.083 pacientes (n=358 con 0,5 mg, 370 con 1,25 mg, 355 con placebo) con EMRR (D2309, FREEDOMS 2). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años, puntuación de EDSS 2,5.

Tabla 2 - Ensayo C: resultados principales

Variables clínicas	Fingolmod 0,5 mg	Placebo
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	71,5%**	52,7%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses ¹	25%	29%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterios basados en la MRI		

Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
¹ Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.		
**p<0,001 comparado con placebo.		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

En ensayo D fue un ensayo de Fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1.280 pacientes (n=429 en 0,5 mg, 420 en 1,25 mg, 431 en interferón beta-1^a, 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años, puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 3 - Ensayo D: resultados principales

Variables clínicas	Fingolmod 0,5 mg	Placebo
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,16*	0,33
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 12 meses	83%**	71%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses ¹	6%	8%
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterios basados en la MRI		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realizadas con Gd a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Valor medio (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
¹ Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.		
**p<0,01, *p<0,001 comparado con interferón beta-1a.		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo principal D de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada E y recibir fingolmod. En total, entraron 1.030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n=356 continuaron con 0,5 mg, 930 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo fingolmod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a fingolmod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal).

Los resultados analizados de los Ensayos B y D mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple (EM), actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

Población pediátrica

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

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

Los valores medios (medianas) para las características basales fueron: edad 16 años, duración de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de pacientes eran escala de Tanner 2 o superior (94,4% de peso > 40 kg (95,8%). En general, 180 (84%) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n=99 [92,5%] en fingolmod, 81 [75%] en interferón beta-1a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 - Ensayo A: resultados principales

Variables clínicas	Fingolmod 0,25 mg ó 0,5 mg	Interferón beta-1 ^a 30 µg
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122**	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7**	38,8
Criterios basados en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n= 106	n= 102
Media ajustada	4,393**	9,269
Valor medio (mediana) del número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n= 105	n= 95
Media ajustada	0,436**	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n= 96	n= 89
Media de los Mínimos Cuadrados	-0,48*	-0,80
[*] p<0,05, ^{**} p<0,001, comparado con interferón beta-1 ^a .		
Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.		

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de fingolmod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfoides (linfopina y atrofia linfoides), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquio-alveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de fingolmod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfomas malignos a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En los estudios en animales fingolmod no fue ni mutagénico ni clastogénico. Fingolmod no tuvo efectos negativos observados en animales juveniles a dosis de 1,5 mg/kg y superiores y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolmod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. A esta dosis la exposición al fármaco en ratas fue similar a la observada en pacientes a la dosis terapéutica (0,5 mg). Las malformaciones viscerales fatales más frecuentes incluyeron tronco arterioso común y defecto del tabique ventricular. El potencial teratogénico en conejas no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg y superiores se observó un aumento de la mortalidad embrionofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis fue similar a la observada en pacientes.

En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuyó en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de fingolmod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1. Fingolmod se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolmod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales juveniles

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

Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de fingolmod se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, todos los pacientes con la eficacia es el Fingolmod fosfato.

Absorción: La absorción de Fingolmod es lenta (T_{max} de 12-16 h) y considerable (≥ 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (Intervalo de Confianza: 95%- 79-111%). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 a 2 meses siguiendo la pauta de administración única diaria, y son aproximadamente 10 veces superiores a las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera sustancialmente la concentración plasmática máxima (C_{max}) o la exposición (AUC) de fingolmod. La C_∞ de fingolmod disminuyó ligeramente en un 34% cuando los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este período la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Distribución: Fingolmod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en

células sanguíneas. La absorción de Fingolmod y los fosfatos en las células sanguíneas es menor al 17%. Fingolmod y Fingolmod fosfato se ven fuertemente asociados a proteínas (>99%). Fingolmod se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadame 1.200 ± 260 litros. En un estudio de referencia en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de fingolmod marcado con yodo radioactivo se demostró que fingolmod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con EM que recibieron fingolmod 0,5 mg/día, el análisis de media de fingolmod y fingolmod fosfato en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación: La biotransformación de Fingolmod en humanos ocurre a través de tres vías principales: la fosforilación estereoselectiva reversible al (S)-enantiómero farmacológicamente activo del Fingolmod-fosfato, la biotransformación oxidativa principalmente medida por la isoenzima citocromo P450 4A2 y la posterior degradación tipo cetoadiáa A a los metabolitos inactivos, y la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingolmod. Fingolmod se metaboliza principalmente a través del CYP 4F2 ó CYP 3A4. Después de la administración oral de [¹⁴C] Fingolmod, las sustancias relacionadas con Fingolmod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el ABC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radiomarcadas, son el mismo Fingolmod (23%), Fingolmod fosfato (10%), metabolitos inactivos (el metabolito carboxílico carboxilado M3 (8%), metabolito cerámico M29 (9%) y el metabolito cerámico M30 (7%).

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingolmod es 6,3 ± 2,3 l/h, y el promedio de vida media terminal aparente (T1/2) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de Fingolmod y Fingolmod fosfato disminuyen paralelamente en la fase terminal y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolmod y Fingolmod fosfato no se excretan de forma intacta por la orina, pero son los componentes mayoritarios en las heces en cantidades que representan menos de 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de Fingolmod y Fingolmod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis después de dosis múltiples de 0,5 mg a 1,25 mg una vez al día.

Características en grupos específicos de pacientes

Género y raza: La farmacocinética de Fingolmod y fingolmod fosfato no difieren en hombres y mujeres como tampoco en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Disfunción hepática: En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la C_∞ de fingolmod, pero el ABC de Fingolmod aumentó en un 12%, 44% y 103% respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C_∞ de Fingolmod fosfato disminuyó en un 22% y el ABC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingolmod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingolmod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Fingolmod no debe utilizarse en pacientes con disminución hepática grave (Child Pugh Clase C) (ver CONTRAINDICACIONES). Fingolmod debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Anianos: La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada, por lo que Fingolmod debe utilizarse con precaución en estos pacientes añosos (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Población pediátrica:

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

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM.

Posología

En adultos, la dosis recomendada de fingolmod es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día.

Fingolmod puede tomarse con o sin alimentos.

Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrir las.

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpe el tratamiento durante:

- 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada
Fingolmod no debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Insuficiencia renal

Fingolmod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de EM. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Fingolmod no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver CONTRAINDICACIONES). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolmod en niños menores de 10 años.

No se dispone de datos.

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los 6 meses previos hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada con requerimiento de hospitalización, o insuficiencia cardíaca clase II/III (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, o enfermedad del nodo sinusal, si no llevan un marcapasos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y FERTILIDAD, EMBARAZO Y

También se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver REACCIONES ADVERSAS). Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de EM y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis, se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Fingolimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular, se recomienda interrumpir el tratamiento con Fingolimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Fingolimod después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Función hepática

En pacientes con EM tratados con fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) por también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). Durante los ensayos clínicos publicados, en el 8,0% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron un incremento de la ALT con valores 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8% de los pacientes que recibían Fingolimod y en el 0,9% de pacientes que recibían placebo. El tratamiento de Fingolimod se interrumpió si el incremento excedía en más de 5 veces el LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reparación del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas retornó a la normalidad aproximadamente 2 meses después de la discontinuación de Fingolimod.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (ver CONTRAINDICACIONES).

Los pacientes con hepatitis viral activa al inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (por ejemplo de los últimos 6 meses) debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas deben controlarse a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses durante el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN los controles deberán realizarse en forma más frecuente incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (FAL). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolimod debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un control de enzimas hepáticas, y si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo nivel de transaminasas hepáticas mayor de 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolimod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de la exclusión de otra causa de daño hepático y del beneficio terapéutico para el paciente respecto de la posibilidad de recuperación de la disfunción hepática.

A pesar de que no existen datos para establecer si los pacientes con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Fingolimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con determinaciones serológicas

Dado que Fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, dicho recuento de linfocitos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos en los pacientes que reciben Fingolimod. Las pruebas de laboratorio que utilizan células monocleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debe tenerse particular precaución en pacientes con hipertensión no controlada cuando son tratados con Fingolimod.

En ensayos clínicos en EM, el uso de Fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg en la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg en la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, persistiendo dicho incremento con la continuación de la terapia. En un ensayo clínico controlado con placebo de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibieron Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo. Por consiguiente, durante el tratamiento con Fingolimod la presión arterial debe controlarse de manera regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Fingolimod, en el mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Fingolimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver también REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflumidom, dimetilfulmarato o alemtuzumab a fingimod). Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Fingimod, se debe tener en cuenta la semi-vida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmeo aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: otipenina). En general, se puede iniciar Fingimod inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glitramero.

El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfulmarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Fingimod. Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflumidom en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflumidom del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de teriflumidom o un periodo de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflumidom a Fingimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos es desconocida, no se recomienda iniciar el tratamiento con Fingimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente.

La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento en base a la vida media del aclaramiento de Fingimod de la circulación (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES), aunque en algunos pacientes puede ser necesario un período de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo puede suponer la exposición concomitante con Fingimod. El uso de Inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingimod podría generar un efecto añadido al sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han descrito casos raros del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización (ver REACCIONES ADVERSAS). Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El normal en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con fingimod.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450

Se debe usar con precaución la combinación de fingimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Procesos cancerígenos

Procesos cancerígenos cutáneos

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otros neoplasmas cutáneos, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de células de células de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo fingimod (ver REACCIONES ADVERSAS). Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

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

Linfomas

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización ha habido casos de linfoma (ver

REACCIONES ADVERSAS). Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento con Fingimod.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, fingimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben:

- ser informadas de este riesgo para el feto
- deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y
- deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver CONTRAINDICACIONES y FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA) y la información incluida en el material informativo para el médico
- deben consultar con un ginecólogo quien indicará el método de anticoncepción apropiado.

Lesiones tumefactas

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

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

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos. En particular, cuando se recete fingimod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones (ver el apartado anterior "Bradicardia").
- En el ensayo pediátrico controlado A, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere precaución (ver REACCIONES ADVERSAS, "Población pediátrica").
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingimod.
- Antes de iniciar el tratamiento con fingimod, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes (ver apartado anterior "Infecciones").
- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner < 2 (ver REACCIONES ADVERSAS Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). En estos subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Interacciones Farmacológicas

Tratamientos antineoplásicos, Inmunosupresores o Inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune (ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). También se debe tener cuidado cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflumidom o mitoxantrona (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En ensayos clínicos efectuados en EM, no se asoció el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo breve de corticosteroides con un incremento en las tasas de infecciones.

Vacunación

Durante el tratamiento con fingimod y hasta dos meses después de interrumpido el mismo, la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar riesgo de infecciones por lo que debe evitarse su uso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado Fingimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingimod se utilizó con atenolol en un ensayo de Interacción de voluntarios sanos hubo una reducción adicional del 15% en la frecuencia cardíaca, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con fingimod con atenolol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición de Fingimod y Fingimod fosfato redujé el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase la y III, bloqueadores de los canales de calcio (tales como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardíaco (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS). Si se considera el tratamiento con fingimod en combinación con otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo medicamentis que no disminuyan el ritmo cardíaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingimod

Fingimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras isoenzimas, como la CYP3A4, también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de fingimod. La administración concomitante de Fingimod con ketofolazol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición de Fingimod y Fingimod fosfato (ABC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con fármacos que pueden inhibir la isoenzima CYP3A4 (Inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y a una dosis única de fingimod 2 mg redujo el AUC de fingimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo medicamentis fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones farmacocinéticas de Fingimod con otras sustancias

Es improbable que Fingimod interactúe con sustancias que predominantemente se metaboliza mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de Fingimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingimod. Por ello, no se espera que Fingimod altere la farmacoci- nética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de Fingimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonogestrel) no causó ningún cambio en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de Interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos; sin embargo no se espera que Fingimod tengan un efecto sobre su exposición.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Fingimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces (ver CONTRAINDICACIONES). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con fingimod ya que la eliminación de fingimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones). El material informati- vo para el médico también incluye medidas específicas. La paciente debe consultar con un médico ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado para la paciente. Estas medidas se deben implementar antes de recetar fingimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con fingimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de fingimod puede estar asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2-3%; EUROCAT). Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

- Afección cardíaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anisaltas musculoesqueléticas
- No hay datos de los efectos de fingimod sobre el parto y el alumbramiento. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos (ver DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD). Además, el receptor sobre el que actúa fingimod (receptor esfingosina 1-1osfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis, por lo que se debe tener precaución con la planificación. Por consiguiente, fingimod está contraindicado durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). El tratamiento con fingimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo

de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia

Durante la lactancia, Fingimod se excreta en la leche de los animales tratados (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD). Debido a la posibilidad de que Fingimod puede causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingimod deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingimod puede estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fingimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingimod, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Bradicardia/m).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos B y C con fingimod 0,5 mg. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tifia vasculolar
Poco frecuentes:	Neumonía Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) Infecciones criptocóccicas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.quistes y polipos)	
Frecuentes:	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes:	Melanoma maligno****
Raras:	Linfoma Carcinoma de células escamosas****
Muy raras:	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida:	Carcinoma de células de Merkel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Linfopenia Leucopenia Trombocitopenia
Poco frecuentes:	Tronbocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune Edema periferico
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Animo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingimod
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Poco frecuentes:	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular
Muy raras:	Inversión de la onda T
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea
Poco frecuentes:	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Eczema Alopecia Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Dolor de espalda
Frecuentes:	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, gamma glutamilttransferasa, aspartato transaminasa)
Frecuentes:	Pérdida de peso Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos
* No notificado en los ensayos B, C y D. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.	
** La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingimod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los ensayos clínicos.	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos de EM la incidencia global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con fingimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo.

Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.

En la experiencia poscomercialización, se conocieron casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VZV], virus John Cunningham [JCV] que causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej. criptosporidiosis incluyendo meningitis criptosporidiosa) o bacterianos (p. ej. micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Edema macular

En ensayos clínicos de EM el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con fingimod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (17% con historia de uveítis vs. 0,6% sin historia de uveítis). Fingimod no ha sido estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con fingimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradicardia/m

El inicio del tratamiento con fingimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con un retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de EM la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 latidos por minuto en fingimod 0,5 mg. En los pacientes que recibieron tratamiento con fingimod 0,5 mg raramente se observó una frecuencia cardíaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. De media el ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

En ensayos clínicos de EM se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, ésto ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con fingimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,6% de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2% de

los pacientes adultos con tratamiento con fingimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con fingimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio o que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la post-comercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía tratamiento con fingimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Durante la experiencia poscomercialización, han habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asistole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Fingimod es incierta.

Presión arterial

En ensayos clínicos de EM, fingimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían fingimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipotensión. En la experiencia poscomercialización, han habido casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihertensivos o la interrupción de fingimod (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Efectos en la presión arterial).

Función hepática

En pacientes adultos y pediátricos con EM tratados con fingimod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes adultos tratados con fingimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de ≥ 3x ULN (límite superior de la normalidad) y de ≥ 5x ULN, respectivamente. Después de la reexposición algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ens