

EMULIMOD

Fingimodol 0,5 mg

Cápsulas duras - Via Oral

Industria Argentina	Venta bajo receta
---------------------	-------------------

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Fingimodol clorhidrato	0,56 mg
Manitol	48,94 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
*Equivale a 0,5 mg de Fingimodol	

La cápsula está compuesta por dióxido de titanio y gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA27

INDICACIONES

Fingimodol 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 y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante cuyo peso corporal sea mayor a 40 kg:

- 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 periodos de aclaramiento (lavado), ó

- 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 cranial o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Fingimodol es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingimodol fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P1) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingimodol fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos para emigrar de los ganglios linfáticos, causando así una redistribución y no 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, donde causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que Fingimodol también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmune

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de Fingimodol 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 Fingimodol.

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 Fingimodol. El incremento en su recuento de linfocitos periféricos es evidente uno día después de interrumpir el tratamiento con Fingimodol y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de Fingimodol 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 Fingimodol.

Al inicio del tratamiento Fingimodol produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular. 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 Fingimodol. El sistema inmune también ha demostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingimodol 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. El tratamiento con Fingimodol 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 Fingimodol.

El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfoides. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción del tratamiento en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y el aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia 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 de calcio.

El tratamiento con una única dosis o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingimodol 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 forzable (PEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de Fingimodol ≤ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente en la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25 o 5 mg de Fingimodol no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con 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 Fingimodol tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingimodol ha sido demostrada en dos ensayos publicados donde se evaluaron dosis diarias de Fingimodol 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 0 y 5,5. Después de la autorización de Fingimodol, se completó un tercer ensayo publicado con la misma población de pacientes adultos.

El ensayo B fue un ensayo publicado 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	Fingimodol 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 meses¹	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 (8,8)
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 (Ensayo E) y recibir Fingimodol. 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 Fingimodol 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 Fingimodol 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal). Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo publicado con Fingimodol 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 (Ensayo C). 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	Fingimodol 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 meses¹	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	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)

preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses		
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 publicado 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-1ª, 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	Fingimodol 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 meses¹	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<0,001, *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 (Ensayo E) y recibir Fingimodol. En total, entraron 1.030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n= 356 continuaron con 0,5 mg, 330 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), 862 pacientes (80%) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingimodol 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 Fingimodol 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. Los resultados analizados de los Ensayos B y D mostraron que 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 Fingimodol 0,25 mg o 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 publicado fue un ensayo doble ciego, de doble enmascaramiento, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes (n = 107 en Fingimodol 0,25 mg y 108 en placebo). 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. Los resultados analizados de los Ensayos B y D mostraron que los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

Tabla 4 - Ensayo A: resultados principales

Variables clínicas	Fingimodol 0,25 mg 0,5 mg	Interferón beta-1ª 30 µg
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	N= 107 0,122**	N= 107¹ 0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7*	38,6
Criterios basados en la MRI		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n= 106 4,393**	n= 102 9,269
Medioa aumentada		
Número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n= 106 0,436**	n= 101 1,282
Medioa aumentada		
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n= 96 -0,48*	n= 89 -0,80
Medio de los Mínimos Cuadrados		

¹ Población de edad avanzada
* Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1ª mediante inyección intramuscular no pudo pagar la terapia y abandonó el en ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis completo y de seguridad.
* p<0,05, ** p<0,001, comparado con interferón beta-1ª.
Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.

Propiedades farmacocínticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes adultos con EM. El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es el Fingimodol fosfato.

Absorción: La absorción de Fingimodol es lenta (T_{max} de 12-16) y considerable (≥ 85%). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93% (Intervalo de Confianza: 95%: 79-111%). Las concentraciones sanguíneas en pacientes sanos 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 Fingimodol. La C_{max} de Fingimodol fosfato disminuyó ligeramente en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), pero la AUC no resultó alterada. Por ónsiguiente, Fingimodol puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución: Fingimodol se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción del 86% en células sanguíneas. La absorción de Fingimodol fosfato en las células sanguíneas es menor al 17%. Fingimodol y Fingimodol fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99%). Fingimodol se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200 ± 260 litros. En un estudio de referencia en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingimodol marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingimodol penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con EM que recibieron Fingimodol 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingimodol (y Fingimodol fosfato) en la eyacuación seminal, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación: La biotransformación de Fingimodol se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de Fingimodol fosfato. Fingimodol se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. También se observó la formación de comeduras no polares farmacológicamente inactivas análogas de Fingimodol. La principal enzima involucrada en el metabolismo de Fingimodol está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4. Después de la administración oral de 14C] Fingimodol, las sustancias relacionadas con Fingimodol que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el AUC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radioetiquetadas, son el mismo Fingimodol (23%), Fingimodol fosfato (10%), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 (8%), metabolito ceramida M29 (9%) y el metabolito ceramida M30 (7%).

Eliminación: El aclaramiento sanguíneo de Fingimodol 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 Fingimodol y Fingimodol fosfato descienden paralelamente en la fase terminal y las vidas medias de ambos son similares. Después de la administración oral de 14C] Fingimodol, las sustancias relacionadas por la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingimodol y Fingimodol 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 Fingimodol y Fingimodol 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

Sexo, Origen étnico e insuficiencia renal: La farmacocinética de Fingimodol y fingimodol fosfato no difieren en hombres y mujeres, como tampoco en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó un cambio en la C_{max} de Fingimodol, pero el AUC de Fingimodol aumentó en un 12%, 44% y 103%, respectivamente. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C_{max} de Fingimodol fosfato disminuyó en un 22% y el AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de Fingimodol fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La vida media de eliminación aparente de Fingimodol no

varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. La farmacocinética de Fingimodol fosfato no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh Clase C) Fingimodol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada.

Ancianos: La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada, por lo que Fingimodol debe utilizarse con precaución en estos pacientes afeos.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante), las concentraciones de Fingimodol fosfato aumentan en una dosis aparente de forma proporcional entre 0,25 mg y 0,5 mg. La concentración de Fingimodol 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 Fingimodol 0,25 mg o 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con Fingimodol 0,5 mg una vez al día. No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de seguridad de Fingimodol fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfoidé (linfopenia y atrofia linfoidé), 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 Fingimodol 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 linfoma maligno 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 Fingimodol no fue ni mutagénico ni clastogénico. Fingimodol no tuvo efecto en el recuento de espermatoxmovilidad o sobre la fertilidad en ratas macho 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. Fingimodol 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 fetales 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 embrionfetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retraso 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) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de Fingimodol no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

Fingimodol 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. Fingimodol 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 neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetitivas con hemocianina de la lapa californiana (KLH), los cuales no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de Fingimodol en animales juveniles fueron comparables a aquellos observados en ratas adultas a dosis similares. Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

POSOLOGÍA Y 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 Fingimodol es de una cápsula de 0,5 mg una vez al día. En pacientes pediátricos (de 10 años y en adelante), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día. Se recomienda la misma monitorización en 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.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Fingimodol 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.

Insuficiencia renal

Fingimodol 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

Fingimodol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) 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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingimodol 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 "Propiedades Farmacológicas").

Forma de administración.

Este medicamento se administra por vía oral.

Fingimodol puede tomarse con o sin alimentos.

Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

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 III/IV
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III
- 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
- 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.
- Insuficiencia hepática grave (Child.Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bradiaritmia

El inicio del tratamiento con Fingimodol produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardíaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente trans

poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod 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

Se ha notificado edema macular, con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3 - 4 meses de tratamiento en el 0,5% de los pacientes tratados con Fingolimod 0,5 mg. 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 de ojo, incluyendo la macula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. 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.

Daño hepático

En pacientes con EM tratados con Fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requieren un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticas notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado tan pronto como desde diez días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. 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 al LSN. Con la reexposición se observó en algunos pacientes la reaparición 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.

En pacientes con hepatitis viral activa el 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 y la bilirrubina deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 meses durante el tratamiento y partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina. FA para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con Emulimod se debe suspender en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con Emulimod se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente. 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, se debe realizar lo antes posible un control de las enzimas hepáticas y de la bilirubina y si se confirma daño hepático significativo se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepático. A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tiene mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con el uso de Fingolimod, debe tenerse precaución cuando Emulimod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

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 dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5% de los pacientes que recibían 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. Emulimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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. 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 retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Emulimod.

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 interferón, dimetilumarato o alemtuzumab a Fingolimod. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingolimod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: otopenia).

En general, se puede iniciar Fingolimod inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glatiramer.

El período de aclaramiento (lavado) de dimetilumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2 - 3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma tiene una semivida de 14 días y requiere un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida 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 teriflunomida o un período 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 teriflunomida a Fingolimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con Fingolimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450

Se debe usar con precaución la combinación de Fingolimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan

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 Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolimod. 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 Fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fototumioterapia PUVA.

Linfomas

En los ensayos clínicos publicado y en la experiencia post comercialización ha habido casos de linfoma. 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 Fingolimod.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, Fingolimod 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
- deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento
- 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 Fingolimod caso por caso.

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

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod, esto se ha observado generalmente en periodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con Fingolimod, 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 Fingolimod. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod, 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

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la vida media del aclaramiento de Fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en 1 a 2 meses después de la interrupción del tratamiento, 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 Fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod 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 Fingolimod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

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 mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

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 Fingolimod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones
- 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 Fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1*. En este subgrupo de población se requiere precaución
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con Fingolimod.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización vigentes.

- 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 < 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. También se debe tener cuidado cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona. En ensayos clínicos publicados de 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 Fingolimod y hasta dos meses después de interrumpirlo 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.

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado Fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando Fingolimod 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 Fingolimod no se debe iniciar en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio (verapamil, diltiazem, nifedipina, digoxina, agentes anticolinésterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardíaco. Si se considera el tratamiento con Fingolimod en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos 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 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.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con Fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por el CYP4F2. Otras isoenzimas, como la CYP3A4, también podrían contribuir al 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 Fingolimod. La administración concomitante de Fingolimod con ketconazol causó un incremento de 1,7 veces en la exposición de Fingolimod y Fingolimod fosfato (AUC) 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 Fingolimod 2 mg redujo el AUC de Fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40%. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de Fingolimod 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.

Interacciones farmacocinéticas de Fingolimod con otras sustancias

En la experiencia poscomercialización, se han notificado incrementos de bilirrubina en pacientes mediante las isoenzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras. La administración concomitante de Fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición a ciclosporina o a Fingolimod. Por ello, no se espera que Fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4. La administración concomitante de Fingolimod con anticonceptivos orales (etilnilestradiol y levonorgestrel) 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 Fingolimod tengan un efecto sobre su exposición.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. 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 Fingolimod ya que la eliminación de Fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento*). El material informativo 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 Fingolimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento.

En el caso que se interrumpa el tratamiento con Fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad.

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de Fingolimod está 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).

- Afección cardíaca congénita, como el defecto del septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías musculoesqueléticas

No hay datos de los efectos de Fingolimod sobre el parto y el alumbramiento. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos. Además, el receptor sobre el que actúa Fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. Por consiguiente, Fingolimod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con Fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod, 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, Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratadosDebido a la posibilidad de que Fingolimod puede causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Fingolimod puede estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Fingolimod ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq$ 10%) con la dosis de 0,5 mg fueron dolor de cabeza (24,5%), aumento de las enzimas hepáticas (15,2%), diarrea (12,6%), tos (12,3%), gripe (11,4%), sinusitis (10,9%) y dolor de espalda (10,0%).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos publicados con Fingolimod 0,5 mg. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq$ 1/10); frecuentes ($\geq$ 1/100 a $<$ 1/10); poco frecuentes ($\geq$ 1/1000 a $<$ 1/100); raras ($\geq$ 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
Frecuentes:	Sinusitis
	Infecciones por virus herpes
	Bronquitis
Poco frecuentes:	Tina versicolor
Frecuencia no conocida	Neumonía
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**
	Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
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
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoinmune
	Edema periférico
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:	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Mareo
	Migraña
Poco frecuentes:	Convulsión
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida:	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod
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 hepatobiliares	
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática aguda
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 glutamiltransferasa, 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 fingolimod de 10.000

pacientes en el total de ensayos.

**En la experiencia post comercialización han sido notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).

***La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 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 al placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolimod 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, criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej, micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales

Se ha observado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con Fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento con Fingolimod 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 Fingolimod. 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). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de EM con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con 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 Fingolimod 0,5 mg. En los pacientes que recibieron tratamiento con Fingolimod 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.

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, esto ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolimod 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 Fingolimod 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 Fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización 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 Fingolimod 0,5 mg le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Durante la experiencia post comercialización, 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 Fingolimod es incierta.

Presión arterial

En ensayos clínicos de EM, Fingolimod 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 persistió con la continuación del tratamiento. En el 6,5% de los pacientes que recibían Fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. 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 antihipertensivos o la interrupción de Fingolimod.

Función hepática

En pacientes adultos y pediátricos con EM tratados con Fingolimod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos publicados el 8,0% y 1,8% de los pacientes adultos tratados con Fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq$ 3 x LSN (límite superior de la normalidad) y de $\geq$ 5 x ULN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en