

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de fingolimod (en forma de hidrocloreuro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula de 16 mm con una tapa opaca de color amarillo brillante y un cuerpo opaco de color blanco; con una marca de impresión negra «FTY0.5 mg» en la tapa y dos bandas radiales marcadas en el cuerpo con tinta amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento (lavado), ver secciones 4.4 y 5.1).

ó

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada de Gilenya es una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Gilenya puede tomarse con o sin alimentos.

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa 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 sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Gilenya 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 sección 5.2).

Insuficiencia renal

Gilenya no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos pivotaes de esclerosis múltiple. 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

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). 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 secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes diabéticos

Gilenya no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Gilenya debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un posible incremento del riesgo de edema macular (ver secciones 4.4 y 4.8). Para detectar edema macular, a estos pacientes debe realizárseles exámenes oftalmológicos de forma regular.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Gilenya en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

4.3 Contraindicaciones

Síndrome de inmunodeficiencia conocida.

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 activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).

Procesos cancerígenos activos conocidos.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Pacientes con infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses previos (ver sección 4.4).

Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con fármacos antiarrítmicos de clase Ia o clase III (ver sección 4.4).

Pacientes con un bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos (ver sección 4.4).

Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco 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 (ver secciones 4.8 y 5.1).

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco 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 cardiaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardiaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardiaco inducido por fingolimod puede ser revertido por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Gilenya y trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Gilenya.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardiaca es <45 lpm, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 mseg, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos durante toda la noche).

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves Gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardiaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)). No se debe utilizar Gilenya en pacientes con antecedentes de paro cardiaco, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave ya que una bradicardia significativa puede ser mal tolerada en estos pacientes (ver también sección 4.3). En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Gilenya si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también la sección 4.5).

Gilenya no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes. Como el inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución del ritmo cardiaco, Gilenya no se debe utilizar concomitantemente con estos medicamentos.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardiaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardiaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con Gilenya es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con Gilenya también se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca (ver también sección 4.8 Bradiarritmia) el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con Gilenya puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardiaco. El tratamiento con Gilenya no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias (ver también sección 4.5) debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardiaco. En estos pacientes, el tratamiento con Gilenya solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento con Gilenya, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardiaco. Si los medicamentos que disminuyen el ritmo cardiaco no pueden ser interrumpidos, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también sección 4.5).

Con la reanudación del tratamiento con Gilenya pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Gilenya. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento, cuando se interrumpa 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.

Intervalo QT

En un amplio estudio con dosis de 1,25 ó 2,5 mg de fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento con fingolimod produjo una prolongación del intervalo QTcI cuando todavía persistía el efecto cronótropo negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90% inferior o igual a 13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del fingolimod y la prolongación del QTcI. El tratamiento con fingolimod no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese éste absoluto o relativo con respecto al inicio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipocalcemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Efectos inmunosupresores

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquéllos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso (ver también sección 4.4 “Infecciones” y “Neoplasmas cutáneos” y sección 4.8 “Linfomas”).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de Gilenya es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej, dentro de un periodo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$.

El inicio del tratamiento con Gilenya debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariola se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) antes de comenzar el tratamiento con Gilenya. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo antes de ser tratados con Gilenya (ver sección 4.8) El tratamiento con Gilenya debe posponerse 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.8). En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, debe realizarse un diagnóstico efectivo y deben utilizarse estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Gilenya deben ser entrenados para notificar de inmediato a su médico síntomas de infección.

En pacientes que desarrollan una infección grave debe considerarse la suspensión de Gilenya y antes de reiniciar el tratamiento debe considerarse la evaluación beneficio-riesgo.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la experiencia poscomercialización después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinaria (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización (ver sección 4.8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

La eliminación de fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

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 (ver sección 4.8). 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 sección 4.8). Gilenya no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple 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 Gilenya en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Gilenya. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Gilenya 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 esclerosis múltiple tratados con Gilenya, 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). En los ensayos clínicos, en el 8,0% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg la ALT incrementó 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. En los ensayos clínicos el tratamiento con fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó 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 volvieron a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de fingolimod.

Gilenya no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección 4.3).

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 (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los Meses 1, 3, 6, 9 y 12 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 de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento con Gilenya 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 las 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 Gilenya debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y en los beneficios del paciente con la reanudación del tratamiento versus el riesgo de recurrencia de la disfunción hepática.

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 Gilenya, debe tenerse precaución cuando Gilenya se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Gilenya el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. 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.

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Gilenya.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, 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, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 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 tanto, durante el tratamiento con Gilenya la presión arterial debe controlarse de forma regular.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con Gilenya, 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. Gilenya debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver también sección 4.8).

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 sección 4.8). 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 Gilenya.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de Gilenya cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a Gilenya). Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Gilenya, se debe tener en cuenta la semi-vida 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 Gilenya para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej: citopenia).

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

El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento con Gilenya.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin 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 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 teriflunomida a Gilenya.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con Gilenya 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.

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 (ver sección 4.5).

Neoplasmas 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 Gilenya (ver sección 4.8). 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 fotoquimioterapia PUVA.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod. Se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada (ver el siguiente apartado “Interrupción del tratamiento”).

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Gilenya es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el aclaramiento de fingolimod de la circulación (ver sección 5.2). En la mayoría de pacientes, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.1), aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod. El uso de inmunodepresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Gilenya puede llevar a un efecto añadido en el 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 (ver apartado anterior “Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)”). Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Gilenya, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune (ver secciones 4.3 y 4.4).

También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona (ver sección 4.4). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Gilenya la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Gilenya 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 (tales como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardíaco (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se considera el tratamiento con Gilenya 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, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras enzimas 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 fingolimod. La administración concomitante de fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de fingolimod y fingolimod fosfato (AUC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la 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 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 (ver sección 4.4)

Interacciones farmacocinéticas de fingolimod sobre otras sustancias

Fingolimod es improbable que interactúe con sustancias que predominantemente se aclaran mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de 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 (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición del anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que fingolimod tenga un efecto sobre su exposición.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, es necesario disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave potencial para el feto y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Gilenya. Como la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4), el riesgo potencial sobre el feto puede persistir, y por ello la contracepción debe continuarse durante este periodo.

Embarazo

Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya, se recomienda la interrupción de Gilenya.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos (ver sección 5.3). 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. Hay datos limitados relativos al uso de fingolimod en mujeres embarazadas.

No hay datos de los efectos de fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Lactancia

Durante la lactancia fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Gilenya deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Gilenya ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Gilenya, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas (ver sección 4.4, Bradiarritmia).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La población de seguridad de Gilenya proviene de dos ensayos clínicos fase III controlados con placebo y un ensayo fase III con control activo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Incluye un total de 2.431 pacientes tratados con Gilenya (0,5 ó 1,25 mg). El ensayo D2301 (FREEDOMS) es un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 854 pacientes tratados con fingolimod (placebo: 418). El ensayo D2309 (FREEDOMS II) es un ensayo clínico controlado con placebo de 2 años de duración en el que participaron 728 pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (placebo: 355). Del conjunto de datos de estos dos estudios, las reacciones adversas más graves con Gilenya 0,5 mg fueron infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en Gilenya 0,5 mg fueron gripe, sinusitis, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. La reacción adversa más frecuente notificada con Gilenya 0,5 mg que llevó a la interrupción del tratamiento, fue el aumento de ALT (2,2%). Las reacciones adversas observadas en el ensayo D2302 (TRANSFORMS), un ensayo de 1 año de duración en el que participaron 849 pacientes tratados con fingolimod donde se utilizó interferón beta-1a como comparador, fueron generalmente similares a las de los estudios controlados con placebo, considerando las diferencias en la duración del ensayo.

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2309 (FREEDOMS II) con Gilenya 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes:	Gripe Sinusitis
Frecuentes:	Infecciones por virus herpes Bronquitis Tiña versicolor
Poco frecuentes:	Neumonía
Frecuencia no conocida:	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:	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
Raros:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*

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
-----------------	------------------

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:	Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes:	Disminución del recuento de neutrófilos

- * No notificado en los ensayos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10.000 pacientes en el total de ensayos.
- ** En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica) (ver sección 4.4).
- *** Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía
- **** 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 esclerosis múltiple 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 Gilenya 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 han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VVZ], virus John Cunningham [VJC] 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 (ver sección 4.4).

Edema macular

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple 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 Gilenya. 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). Gilenya no ha sido estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular (ver sección 4.4). 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 Gilenya produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12-13 latidos por minuto en Gilenya 0,5 mg. El ritmo cardiaco por debajo de 40 latidos por minuto raramente se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con Gilenya 0,5 mg. De media el ritmo cardiaco 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 secciones 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, 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, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2% de los pacientes con tratamiento con Gilenya 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 Gilenya 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 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 Gilenya 0,5 mg se 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 asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con Gilenya es incierta.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Gilenya 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 fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado 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 Gilenya (ver también sección 4.4, Efectos en la presión arterial).

Función hepática

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Gilenya, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0% y 1,8% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq 3x$ ULN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ 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 ensayos clínicos las elevaciones de transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvieron a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Gilenya. En un pequeño número de pacientes (N=10 en 1,25 mg, N=2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento con Gilenya, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver también sección 4.4, Función hepática).

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomielitis aguda diseminada (EMAD).

Eventos vasculares

Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 mg).

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Gilenya, en el Mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el Mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV₁ fue de 2,7% para fingolimod 0,5 mg, y 1,2% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

Linfomas

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia post-comercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia poscomercialización.

Síndrome hemofagocítico

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemofagocítico (SHF) con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En voluntarios sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 ó 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardiaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras de 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de Gilenya persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento (ver sección 4.4 para detalles). Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Gilenya, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardiaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas (ver sección 4.4).

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardiaco es <45 lpm o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc ≥ 500 msec, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA27

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. A concentraciones nanomolares ínfimas fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) 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, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

En aproximadamente 4-6 horas después de la primera dosis de fingolimod 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 periodo 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 durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por fingolimod. Aproximadamente el 15-20% de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento con fingolimod y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80% del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por fingolimod.

Al inicio del tratamiento fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardiaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver secciones 4.4 y 4.8). La disminución del ritmo cardiaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70% del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardiaco inducida por fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con fingolimod no está asociado con la disminución del rendimiento cardiaco. Las respuestas autonómicas cardiacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardiaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con fingolimod.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod 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 fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis-dependiente de la resistencia de las vías aéreas. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, ó 5 mg de fingolimod 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 sujetos que reciben tratamiento con fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Gilenya ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes 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 Gilenya, se completó un tercer ensayo con la misma población de pacientes.

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 D2301 (FREEDOMS): Resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
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†	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 realzadas 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)
† 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 FREEDOMS principal de 24 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (D2301E1) y recibir fingolimod. 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 fingolimod 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 fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal).

Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo con fingolimod 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 D2309 (FREEDOMS 2): Resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
VARIABLES CLÍNICAS		
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†	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)
† 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 D2302 (TRANSFORMS) 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 D2302 (TRANSFORMS): Principales resultados

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta- 1a, 30 µg
Variabes clínicas		
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†	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)
† 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 TRANSFORMS de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis-enmascarada (D2302E1) y recibir fingolimod. 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 interferon beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferon 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 fingolimod 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 interferon beta-1a a fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal).

Los resultados analizados de los Ensayos D2301 y D2302 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, 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 esclerosis múltiple remitente recurrente.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Gilenya en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios sanos, en pacientes con trasplante renal y en pacientes con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es fingolimod fosfato.

Absorción

La absorción de fingolimod es lenta (t_{max} de 12-16 horas) y considerable ($\geq 85\%$). 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 ó 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera la C_{max} o la exposición (AUC) de fingolimod. La C_{max} de fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34% pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Gilenya puede tomarse sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86%. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas de <17%. Fingolimod y fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas. (>99%).

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente 1.200±260 litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que fingolimod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con esclerosis múltiple que recibieron Gilenya 0,5 mg/día, la cantidad media de fingolimod (y fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10.000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación

En humanos fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de fingolimod fosfato. Fingolimod 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 ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

Después de la administración oral de [^{14}C] fingolimod, las sustancias relacionadas con fingolimod 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 fingolimod (23%), fingolimod 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 fingolimod es 6,3±2,3 l/h, y el promedio de la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6-9 días. Los niveles sanguíneos de fingolimod y fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81% de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina pero son los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5% en cada caso. El 89% de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

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

Características en grupos específicos de pacientes

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Child Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la C_{max} de fingolimod, pero la AUC de fingolimod aumentó respectivamente en un 12%, 44%, y 103%. En pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C), la C_{max} de fingolimod fosfato disminuyó en un 22% y la AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. La semivida eliminación aparente de fingolimod no varía en pacientes con disfunción hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh clase C) ver sección 4.3). Fingolimod debe introducirse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (ver sección 4.2).

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Gilenya debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más. (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de un ensayo de trasplante renal que incluyó 7 niños mayores de 11 años (ensayo FTY720A0115). La comparativa de estos datos con los obtenidos en voluntarios sanos es de relevancia limitada y no se pueden extraer conclusiones válidas en referencia a las propiedades farmacocinéticas de fingolimod en niños.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfóide (linfopenia y atrofia linfóide), 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 fingolimod 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 fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico.

Fingolimod no tuvo efecto en el recuento de espermatozoides/movilidad 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.

Fingolimod 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 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) disminuía en el período puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1.

Fingolimod 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. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No se prevé que el uso de Gilenya en pacientes con esclerosis múltiple recurrente comporte un riesgo medioambiental.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Estearato de magnesio

Manitol

Cubierta de la cápsula:

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tinta de impresión:

Goma laca (E904)

Alcohol deshidratado

Alcohol isopropílico

Alcohol butílico

Propilenglicol

Agua purificada

Solución fuerte de amonio

Hidróxido de potasio

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Dimeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7, 28 ó 98 cápsulas duras ó multienvases conteniendo 84 (3 envases de 28) cápsulas duras.

Blísteres unidosis perforados de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7x 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/marzo/2011

Fecha de la última renovación: 23/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar los materiales educativos con las Autoridades Nacionales Competentes.

El TAC debe asegurar, después de comentarlo y acordarlo con las Autoridades Nacionales Competentes en cada Estado Miembro donde se comercialice GILENYA, que en el momento del lanzamiento, los médicos que se espera prescriban GILENYA sean provistos de un paquete informativo actualizado que contenga los siguientes elementos:

- La Ficha Técnica o Resumen de las características del producto
- La información para el médico antes de prescribir GILENYA, incluyendo información acerca del Programa de Seguimiento Intensivo de resultados durante el Embarazo para Fingolimod y el Registro de Exposición a Fingolimod durante el Embarazo
- Tarjeta recordatorio para el paciente

La información para el médico debe contener los siguientes mensajes clave:

- Requisitos de la monitorización al inicio del tratamiento

Antes de la primera dosis

- Realizar un ECG basal antes de la primera dosis de GILENYA.
- Realizar la medición de la presión arterial antes de la primera dosis de GILENYA.
- Realizar una prueba de la función hepática antes del inicio del tratamiento.
- Concertar una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento con GILENYA en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.

Hasta las 6 horas después de la primera dosis

- Después de la administración de la primera dosis de GILENYA monitorizar al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Se recomienda monitorización ECG continua (a tiempo real).
- Realizar un ECG a final del periodo de monitorización de 6 horas.

De >6 a 8 horas después de la primera dosis

- Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo.

- Recomendación para la reanudación de la terapia de GILENYA tras la interrupción del tratamiento

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

- Se interrumpa el tratamiento durante un día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- Se interrumpa el tratamiento durante más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Se interrumpa el tratamiento durante más de 2 semanas después de por lo menos 1 mes de tratamiento.

- Recomendación de monitorizar durante toda la noche después de la primera dosis (o si aplica la monitorización de la primera dosis durante la reanudación del tratamiento)

Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta resolución de las condiciones clínicas en los pacientes que requieren intervención farmacológica durante la monitorización al iniciar/reanudar el tratamiento. Repetir la monitorización de la primera dosis después de la segunda dosis de GILENYA.

Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta la resolución de las condiciones clínicas en los pacientes:

- Con un bloqueo AV de tercer grado que aparezca en cualquier momento.
- Cuando a las 6 horas:
 - Frecuencia cardíaca <45 lpm.
 - Aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior.
 - Intervalo QTc \geq 500 mseg.
- Que GILENYA no está recomendado en los pacientes con:
 - Bloque de segundo grado Mobitz tipoII o bloqueo AV de grado superior
 - Síndrome del seno enfermo
 - Bloqueo cardíaco sinoauricular
 - Prolongación QTc >470 mseg (mujeres) o >450 mseg (hombres)
 - Cardiopatía isquémica conocida incluyendo angina de pecho
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Historia de infarto de miocardio
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Historia de paro cardíaco
 - Apnea del sueño grave
 - Historia de bradicardia sintomática
 - Historia de síncope recurrente
 - Hipertensión no controlada

Si se considera el tratamiento con GILENYA en estos pacientes, los beneficios esperados deben superar los riesgos potenciales, y se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

- GILENYA no está recomendado en pacientes que toman concomitantemente medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- GILENYA no está recomendado en pacientes que concomitantemente toman medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco. Si en estos casos se considera el tratamiento con GILENYA los riesgos esperados deben superar los riesgos potenciales y se debe pedir consejo a un cardiólogo para cambiar a un tratamiento que no disminuya el ritmo cardíaco o, si no es posible, para determinar la monitorización más adecuada. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche.
- GILENYA disminuye el recuento de linfocitos en la sangre periférica. Es necesario controlar antes del inicio del tratamiento y controlar durante el tratamiento con GILENYA el recuento de linfocitos periféricos (CBC, de sus siglas en inglés).

- GILENYA puede aumentar el riesgo de infecciones. El inicio del tratamiento con GILENYA se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. No se debe administrar de forma concomitante antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune. Por este motivo, la decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada debe considerarse cuidadosamente.
- La necesidad de instruir a los pacientes para notificar inmediatamente a su médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con GILENYA y hasta los dos meses después de su interrupción.
- En cuanto al carcinoma de células basales se recomienda vigilancia, mediante la realización de un examen de la piel previo al inicio del tratamiento y posteriormente como mínimo una vez al año. En el caso que se detecten lesiones dudosas potencialmente indicativas de carcinoma de células basales, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.
- Recomendaciones específicas en referencia a la vacunación en los pacientes que inician o estén en tratamiento con GILENYA.
- La necesidad de una evaluación oftalmológica completa 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con GILENYA para la detección precoz de alteración visual por edema macular inducida por el medicamento.
- La necesidad de una evaluación oftalmológica durante el tratamiento con GILENYA en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- El riesgo teratogénico de GILENYA: la importancia de evitar el embarazo durante el tratamiento con GILENYA y la necesidad de confirmar el resultado negativo de la prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento. Esto se debe repetir a intervalos adecuados.
- La necesidad de advertir a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial grave en el feto y de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento con GILENYA.
- La necesidad de controlar la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con GILENYA y posteriormente de forma periódica.
- La necesidad de proporcionar a los pacientes la tarjeta recordatorio para el paciente.

La tarjeta recordatorio para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Que se les va realizar un ECG al inicio y se les va medir la presión arterial antes de la primera dosis de GILENYA.
- Que será necesario monitorizar su corazón por 6 o más horas después de la primera dosis de GILENYA, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Los pacientes podrían ser monitorizados con un ECG continuo durante las primeras 6 horas. Necesitarán un ECG a las 6 horas y en algunas circunstancias la monitorización supondrá la pernoctación en un centro médico.

- La necesidad de llamar a su médico en caso de interrumpir el tratamiento ya que la monitorización de la primera dosis puede tener que repetirse dependiendo de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con GILENYA.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico los síntomas que indican un ritmo cardiaco lento (tales como mareo, vértigo, náuseas o palpitaciones, después de la primera dosis de GILENYA.
- GILENYA no está recomendada en pacientes con enfermedad cardiaca o en aquellos pacientes que toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardiaco y deben informar a cualquier médico que visiten que ellos están en tratamiento con GILENYA.
- Los signos y síntomas de infecciones y la necesidad de notificarlos inmediatamente al médico durante el tratamiento con GILENYA y hasta dos meses después de su interrupción.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico cualquier síntoma de alteración visual durante el tratamiento con GILENYA y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento.
- Que GILENYA es teratogénico y por ello las mujeres en edad fértil deben:
 - Realizarse una prueba de embarazo.
 - Estar utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con GILENYA y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
 - Notificar inmediatamente al médico cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante el tratamiento con GILENYA y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
- La necesidad de una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de la monitorización de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con GILENYA y posteriormente de forma periódica.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Llevar a cabo un estudio de cohorte prospectivo evaluando la incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares en pacientes que inician el tratamiento con GILENYA para la esclerosis múltiple remitente recurrente en base a un protocolo aprobado por el CHMP.	Informe Final del Estudio hasta el 15 de diciembre de 2020

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/005	28 cápsulas
EU/1/11/677/006	98 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO – ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Para abrir: Mientras presione la lámina 1 firmemente, apriete sobre la lámina 2.

Semana
Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/002	7 cápsulas
EU/1/11/677/003	28 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA DEL MULTIENVASE QUE CONTIENE UN ESTUCHE (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Multienvase conteniendo 84 (3 envases de 28) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/004 84 cápsulas (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DEL MULTIENVASE – ESTUCHE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
Componente de un multienvase que contiene 3 cajas, cada una con 28 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Para abrir: Mientras presione la lámina 1 firmemente, apriete sobre la lámina 2.

Semana
Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/004 84 cápsulas (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CONTENIENDO BLÍSTERS UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/677/001 7 x 1 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS DEL ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras
Fingolimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras

Fingolimod

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Gilenya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Gilenya
3. Cómo usar Gilenya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gilenya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gilenya y para qué se utiliza

Qué es Gilenya

El principio activo de Gilenya es fingolimod.

Para qué se utiliza Gilenya

Gilenya se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente (que cursa con brotes) (EM), particularmente en:

Pacientes que no responden al tratamiento a pesar de un tratamiento para la EM.

ó

Pacientes que rápidamente desarrollan EM grave.

Gilenya no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de la progresión de las discapacidades físicas debidas a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de un brote pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Gilenya

Gilenya ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal. Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Gilenya también reduce algunas de las respuestas inmunitarias de su organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Gilenya

No use Gilenya

- si tiene una **respuesta inmunitaria disminuida** (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una **infección grave activa o una infección crónica activa** como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un **cáncer activo**.
- si tiene **problemas graves del hígado**.
- **si, en los últimos 6 meses, ha tenido un ataque de corazón, angina de pecho, accidente cerebrovascular o aviso de accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca**.
- si tiene algún tipo de **latido cardíaco irregular o anormal** (arritmia), incluyendo pacientes en los cuales el electrocardiograma (ECG) muestra prolongación del intervalo QT antes de iniciar el tratamiento con Gilenya.
- **si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento (p. ej. mareo, náuseas o palpitaciones)**.
- **si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco (del corazón) irregular** tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- **si es alérgico** al fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico sin tomar Gilenya**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Gilenya:

- **si tiene vasos sanguíneos bloqueados**
- **si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave).**
- **si le han dicho que tiene un electrocardiograma anómalo.**
- **si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardiaco** (tales como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- **si tiene antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope).**
- **si tiene pensado vacunarse.**
- **si nunca ha tenido la varicela.**
- **si tiene o ha tenido trastornos** u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) **o si tiene diabetes** (que puede causarle problemas en los ojos).
- **si tiene problemas hepáticos.**
- si tiene **la presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos.**
- si tiene **problemas pulmonares graves** o «tos del fumador».

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, **informe a su médico antes de tomar Gilenya.**

Ritmo cardiaco lento (bradicardia) o latidos del corazón irregulares: Al inicio del tratamiento, Gilenya produce una disminución del ritmo cardiaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardiaco, o su presión arterial pueda descender. **Si estos efectos son pronunciados, informe a su médico ya puede necesitar un tratamiento de forma inmediata.** Gilenya también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardiaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, con controles del pulso y la presión arterial cada hora, después de tomar la primera dosis de Gilenya para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Le deberán hacer un electrocardiograma antes de la primera dosis de Gilenya y tras el periodo de monitorización de 6 horas. Su médico podrá monitorizarle de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del periodo de 6 horas tiene un ritmo cardiaco muy lento o decreciente, o si su electrocardiograma muestra anomalías, necesitará ser monitorizado durante un periodo más extenso (como mínimo 2 horas más y posiblemente durante la noche, hasta que esto se haya resuelto). Lo mismo puede aplicar si está reanudando Gilenya tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomando Gilenya antes de la pausa.

Si tiene, o está en situación de riesgo de tener, latidos irregulares o anómalos, si su electrocardiograma es anómalo, o si tiene una enfermedad cardiaca o insuficiencia cardiaca, puede que Gilenya no sea adecuado para usted.

Si ha sufrido desmayos repentinos en el pasado o disminución del ritmo cardiaco, puede que Gilenya no sea apropiado para usted. Será evaluado por un cardiólogo (especialista del corazón) que le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con Gilenya, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si está tomando otros medicamentos que pueden hacer enlentecer la frecuencia cardiaca, puede que Gilenya no sea adecuado para usted. Es necesario que un cardiólogo le evalúe, y sea quien valore si puede cambiar a medicamentos alternativos que no disminuyan el ritmo cardiaco para permitir el tratamiento con Gilenya. Si el citado cambio es imposible, el cardiólogo le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con Gilenya, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si nunca ha pasado la varicela: Si no ha pasado la varicela, su médico comprobará su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela-zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con Gilenya requiera vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento con Gilenya una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones: Gilenya reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Gilenya (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión (los cuales pueden deberse a una infección por hongos y pueden ser síntomas de meningitis), contacte inmediatamente con su médico porque puede ser grave y mortal. Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico inmediatamente, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

Edema macular: Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, el médico podría solicitar que le hagan una exploración del ojo si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con Gilenya, el médico podría solicitar que le realicen una exploración del ojo al cabo de 3 ó 4 meses de tratamiento.

La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. Gilenya puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento con Gilenya.

Si tiene **diabetes** o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con Gilenya.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras;
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión;
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática: Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar Gilenya. Gilenya puede afectar la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, orina anormalmente oscura o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, **informe inmediatamente a su médico.**

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con Gilenya, **informe inmediatamente a su médico.**

Durante los primeros doce meses de tratamiento su médico solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener de interrumpir el tratamiento si los resultados de sus análisis indican un problema con su hígado.

Presión arterial alta

Como Gilenya produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle su presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares

Gilenya tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con «tos del fumador» tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo

El efecto que se espera del tratamiento con Gilenya es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene de hacerse análisis sanguíneos, informe al médico de que está tomando Gilenya, ya que si no lo hiciera puede que el médico no entendiera los resultados de los análisis. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, su médico confirmará si tiene suficiente glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento con Gilenya.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Raramente se ha descrito una condición denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes de esclerosis múltiples tratados con Gilenya. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Gilenya porque puede ser grave.

Cáncer de piel

En pacientes con EM que han sido tratados con Gilenya se han notificado casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con Gilenya, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con Gilenya. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

Exposición al sol y protección frente al sol: Fingolimod debilita su sistema inmune, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:

- el uso de ropa protectora adecuada.
- la aplicación con regularidad de una crema solar con un índice alto de protección UV.

Ancianos

La experiencia en Gilenya en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Niños y adolescentes

Gilenya no debe administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años con EM.

Uso de Gilenya con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está usando:

- **Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario**, incluidos **otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la EM**, como interferón beta, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar Gilenya junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también «No use Gilenya»).
- **Corticosteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- **Vacunas**. Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con Gilenya y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este periodo de tiempo.
- **Medicamentos que enlentecen el ritmo cardiaco** (por ejemplo los betabloqueantes como el atenolol). El uso de Gilenya con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardiaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Gilenya.
- **Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón**, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos, su médico podría descartar el uso de Gilenya debido a que efecto en los latidos irregulares del corazón podría intensificarse.
- **Otros medicamentos:**
 - inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o Hierba de San Juan (riesgo potencial de reducción de la eficacia de Gilenya).

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya su médico le podría pedir la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Durante el tratamiento con Gilenya y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo debe evitar quedarse embarazada debido al riesgo de daño en el bebé. Consulte con su médico acerca de los métodos fiables para evitar el embarazo que debe utilizar durante el tratamiento con Gilenya y durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Gilenya, deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico. Su médico y usted deberán decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

Durante el tratamiento con Gilenya no deberá dar el pecho. Gilenya pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que Gilenya pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de Gilenya. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. Cómo usar Gilenya

El tratamiento con Gilenya será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis es de una cápsula al día. Tome Gilenya una vez al día con un vaso de agua. Puede tomar Gilenya con o sin alimentos.

La toma de Gilenya cada día a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

No exceda la dosis recomendada.

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramero o dimetilfumarato a Gilenya si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener de esperar durante 2-3 meses antes de iniciar el tratamiento con Gilenya. Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, se requiere una evaluación minuciosa y una discusión con su médico para decidir si Gilenya es adecuado para usted.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Gilenya, consulte con su médico o su farmacéutico.

Si toma más Gilenya del que debe

Si ha tomado más Gilenya de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Gilenya

Si ha estado tomando Gilenya durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando Gilenya durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un periodo de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Gilenya

No deje de tomar Gilenya ni cambie la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

Gilenya permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este prospecto. Después de interrumpir el tratamiento con Gilenya podría tener que esperar durante 6-8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento con EM.

Si debe reanudar el tratamiento con Gilenya tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardiaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con Gilenya después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con Gilenya y de qué modo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares).
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso.
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular.
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Neumonía, con síntomas como la fiebre, tos, dificultad para respirar.
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles.
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas.
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picor, sangrar o ulcerarse.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático).
- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T).
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Gilenya.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de espalda
- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas
- Tos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título «Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves»)
- Hipertensión (Gilenya puede producir un leve aumento de la presión arterial)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos)
- Humor depresivo
- Náuseas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Alteraciones de los vasos sanguíneos
- Trastornos del sistema nervioso
- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación periférica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, **informe a su médico**.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gilenya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster de aluminio después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice ningún envase que esté dañado o tiene signos de haber sido manipulado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gilenya

- El principio activo es fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: estearato de magnesio, manitol
Cubierta de la cápsula: óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina
Tinta de impresión: goma laca (E904), alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, solución fuerte de amonio, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), dimeticona

Aspecto del producto y contenido del envase

Gilena 0,5 mg cápsulas duras tiene un cuerpo opaco de color blanco y una tapa opaca de color amarillo brillante. En la tapa tiene una marca de impresión negra «FTY0.5 mg» y en el cuerpo dos bandas radiales marcadas con tinta amarilla.

Gilena está disponible en envases conteniendo 7, 28 ó 98 cápsulas o en multienvases conteniendo 84 cápsulas (3 envases de 28 cápsulas). Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>