

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **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 elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta.  
Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta. Los pacientes deben haber tenido al menos un brote durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio. Los pacientes «no respondedores» pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.
- 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 realizadas 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.

Si se olvida una dosis el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o acetato de glatirámico, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, por ej. neutropenia.

## 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).

### *Alteración renal*

Gilenya no ha sido estudiado en pacientes con alteración 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 alteración renal leve a moderada.

### *Alteración hepática*

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración 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 se incluyen 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, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.

Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **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 (ver secciones 4.8 y 5.1). Por tanto, se debe observar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas. Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y observar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardiaco empieza durante la primera hora y es máximo en aproximadamente 4-5 horas. Con la administración continuada, el ritmo cardiaco vuelve a valores basales en aproximadamente un 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.

Gilenya no se ha estudiado en pacientes con un ritmo cardiaco que permanece por debajo de 55 latidos por minuto, pacientes que simultáneamente reciben terapia con beta bloqueantes o con historia de síncope.

Gilenya tampoco se ha estudiado en pacientes con bloqueo AV de segundo grado o superior, síndrome del seno enfermo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad cardiovascular significativa. El uso de Gilenya en estos pacientes debe basarse en la evaluación global del beneficio-riesgo, y durante el inicio del tratamiento se recomienda la observación minuciosa del paciente debido a las posibles alteraciones graves del ritmo cardiaco. Antes del inicio del tratamiento en estos pacientes, se recomienda el consejo de un cardiólogo.

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 debe coadministrarse con estos medicamentos.

Al inicio del tratamiento debe tenerse precaución en pacientes que reciben beta bloqueantes, u otras sustancias que puede disminuir el ritmo cardiaco (por ej., verapamil, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debido al efecto aditivo que tienen sobre el ritmo cardiaco (ver también sección 4.5).

Si se interrumpe el tratamiento durante más de 2 semanas, con la reanudación del tratamiento con Gilenya pueden repetirse los efectos en el ritmo cardiaco y la conducción auriculoventricular, por lo que deben aplicarse las mismas precauciones que con el inicio de tratamiento.

#### 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, prolongación congénita del intervalo QT, insuficiencia cardiaca congestiva, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ej., quinidina, disopiramida), o clase III (por ej., amiodarona, sotalol).

#### 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). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica, 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.

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe hacerse la medición de los anticuerpos para el virus varicela zóster (VVZ) en los pacientes que no han padecido varicela o que no estén vacunados contra VVZ. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe considerarse la vacunación de los pacientes con anticuerpos negativos, en los que el inicio del tratamiento con Gilenya debe ser aplazado 1 mes para permitir que el efecto de la vacunación sea completo.

Los efectos de Gilenya sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones (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. Durante el tratamiento los pacientes que reciben Gilenya deben ser entrenados para notificar 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.

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 discontinuación 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 0,4% 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 discontinuar 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

Durante los ensayos clínicos, en el 8% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg las transaminasas hepáticas incrementaron 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 2% de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 2% de los pacientes que recibían fingolimod y en el 1% 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 discontinuación 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 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses 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 6,1% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% 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 (FEV<sub>1</sub>) 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).

#### Tratamiento previo con inmunosupresores

Cuando se cambia a los pacientes de interferón o acetato de glatiramer a Gilenya, no es necesario un periodo de aclaramiento (lavado), asumiendo que se ha resuelto cualquier efecto inmune (por ej. citopenia) de los citados tratamientos.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición concomitante, y del mismo modo los efectos inmunes concomitantes, podrían ocurrir hasta los 2-3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con Gilenya fue iniciado inmediatamente. Por consiguiente, cuando se cambia a los pacientes de natalizumab a Gilenya se requiere precaución.

Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Gilenya para evitar efectos aditivos inmunosupresores.

#### 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). Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.1). 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 aditivo en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune (ver 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 natalizumad o mitoxantrona (ver sección 4.4). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de las tasas 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 virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso.

#### Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con fingolimod hubo una reducción adicional del 15% del ritmo cardiaco, un efecto no observado con diltiazem. Al inicio del tratamiento en pacientes que reciben beta-bloqueantes, u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardiaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamil o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina, debe tenerse precaución debido a los efectos aditivos sobre el ritmo cardiaco (ver sección 4.4). En pacientes que ya están tomando una sustancia que disminuye el ritmo cardiaco deben considerarse los riesgos y beneficios potenciales del inicio del tratamiento con fingolimod.

#### 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. La administración concomitante de fingolimod con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de fingolimod y fingolimod fosfato (AUC). Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

#### 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. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de fingolimod.

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.

Se desconoce si la administración concomitante de inductores potentes de CYP450 puede disminuir la exposición de fingolimod y fingolimod P.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, debe advertirse a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial en 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

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de 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 discontinuación 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. Se dispone de 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, a una concentración 2-3 veces mayor que el observado en el plasma materno (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, Bradicardia).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

En los dos ensayos de Fase III en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, un total de 1.703 pacientes tratados con Gilenya (0,5 ó 1,25 mg) constituyeron la población de seguridad (ver sección 5.1). 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). En este ensayo 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 dolor de cabeza, gripe, 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 transaminasas séricas (3,8%). 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 del ensayo D2301, considerando las diferencias en la duración del ensayo.

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos D2301 (FREEDOMS) y D2302 (TRANSFORMS) 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Lista tabulada de reacciones adversas

#### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones por virus influenza

Frecuentes: Infecciones por virus herpes

Bronquitis

Sinusitis

Gastroenteritis

Infecciones por tiña

Poco frecuentes: Neumonía

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Linfopenia

Leucopenia

#### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Depresión

Poco frecuentes: Ánimo depresivo

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Mareo

Parestesia

Migraña

#### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa

Dolor ocular

Poco frecuentes: Edema macular\*

### **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Bradicardia  
Bloqueo auriculoventricular

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Tos

Frecuentes: Disnea

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea

### **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: Incremento de alanina transaminasas (ALT)

Frecuentes: Incremento de Gamma-glutamil transferasa (GGT)

Incremento de enzimas hepáticas

Resultados anormales en las pruebas de función hepática

Incremento de triglicéridos sanguíneos

Disminución del peso

Poco frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos

\* No notificado en el Ensayo D2301 (FREEDOMS) con Gilenya 0,5 mg. La categoría de la frecuencia se basa en la incidencia con Gilenya 0,5 mg (0,5% vs. 0,2% en el grupo interferón beta-1a) en el Ensayo D2302 (TRANSFORMS).

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones*

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) 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, neumonía, comparado con placebo.

A la dosis de 1,25 mg se notificaron dos muertes de infección por herpes: un caso de encefalitis por herpes simple en un paciente al que el inicio del tratamiento con aciclovir se demoró una semana, y un caso de infección primaria diseminada por varicela zoster en un paciente que no había estado expuesto previamente a varicela, y que recibía concomitantemente un tratamiento con dosis altas de esteroides por una recidiva de esclerosis múltiple.

#### *Edema macular*

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,4% 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 (ver secciones 4.4 y 5.1). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció después de 4-5 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 8 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. El ritmo cardiaco volvió a los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento.

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 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). En menos del 0,5% de los pacientes con tratamiento con Gilenya 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Se ha observado 1 caso de bloqueo auriculoventricular transitorio de tercer grado que tuvo lugar 3 horas después de la administración de la primera dosis de fingolimod 1,25 mg y duró 30 segundos. El paciente se recuperó espontáneamente. Las anomalías en la conducción 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.

#### *Presión arterial*

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, Gilenya 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 2 mm de Hg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mm de Hg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 2 meses después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,1% de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,8% de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión (ver también sección 4.4, Efectos en la presión arterial).

#### *Transaminasas hepáticas*

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 8% y 2% de los pacientes tratados con Gilenya 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de transaminasas hepáticas 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 transaminasas séricas 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 las transaminasas hepáticas de  $\geq 5x$  ULN y que continuaron el tratamiento con Gilenya, estas elevaciones volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver también sección 4.4, Función hepática).

#### *Alteraciones del sistema nervioso*

Raramente se han notificado casos relacionados con el sistema nervioso que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 ó 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y síndrome de encefalopatía posterior reversible. También se han notificado alteraciones neurológicas poco comunes, tales como casos parecidos a encefalomielitis diseminada aguda (EMDA).

### *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 (FEV<sub>1</sub>) 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 FEV<sub>1</sub> fue de 3,1% para fingolimod 0,5 mg, y 2,0% para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el Mes 24 fueron de 3,8% para fingolimod 0,5 mg y 2,7% para placebo.

### *Linfomas*

Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma positivo de células B por virus Epstein Barr (EBV) en una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) de Esclerosis Múltiple expuestos a fingolimod a la dosis recomendada de 0,5 mg o superior. Esta incidencia de 3 de cada 10.000 pacientes-año (95% IC: 0,6-8,8 de cada 10.000 pacientes-año) es comparable a una incidencia de 1,9 de cada 10.000 pacientes en la población general.

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, 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 y puede enlentecer la conducción auriculoventricular.

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. 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. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central, 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/microlito o aproximadamente al 30% de los valores basales. El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlito 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 en aproximadamente 4-5 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 FEV<sub>1</sub> y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75. Sin embargo, dosis únicas de fingolimod de  $\geq 5$  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 vía 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  $\geq 2$  recaídas durante los 2 años anteriores o al menos  $\geq 1$  recaída durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5.

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**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Criterios clínicos</b>		
Tasa anualizada de recidivas (objetivo principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas 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)*	
<b>Criterios basados en la MRI</b>		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas 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.		

En ensayo D2301 (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<sup>a</sup>, 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 2. 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 2: Ensayo D2302 (TRANSFORMS): Principales resultados**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferón beta- 1a, 30 µg</b>
<b>Criterios clínicos</b>		
Tasa anualizada de recidivas (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas 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)	
<b>Criterios basados en la MRI</b>		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes ampliadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Valor medio (mediana) del número de lesiones realzadas 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<0,001, *p<0,001 comparado con interferón beta-1a Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la MRI se usó un archivo de datos evaluable.		

Los resultados analizados de los Ensayos D2301 y D2302 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recidivas 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 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 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 incrementó 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  $1.200 \pm 260$  litros.

### Biotransformación

En humanos fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación oxidativa mayoritaria a través de la isoenzima citocromo P450 4F2 y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos, y mediante 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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  $6,3 \pm 2,3$  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. 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 embrionaria, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino.

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. 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 mediambiental.

## **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 30°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 ó 28 cápsulas duras ó multienvases conteniendo 84 (3 envases de 28) cápsulas duras.

Blísteres unidos perforados de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7x1 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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/677/001-005

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

17.03.2011

## **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**

## **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**

### Sistema de Farmacovigilancia

EL Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar los materiales educativos definitivos 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 que contenga los siguientes elementos:

- La Ficha Técnica o Resumen de las características del producto
- La información para el médico antes de prescribir GILENYA
- Información acerca del Registro de Exposición a Fingolimod durante el Embarazo
- Tarjeta recordatorio para el paciente

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

- La necesidad de controlar el ritmo cardiaco del paciente después de la primera dosis de GILENYA (o cuando la última dosis de GILENYA ha sido administrada hace más de dos semanas) de signos y síntomas de bradicardia durante al menos 6 horas.
- GILENYA no se debe coadministrar a pacientes que están recibiendo medicamentos antiarrítmicos de Clase IA o Clase III.
- Se debe tener precaución cuando se utilice GILENYA en pacientes con una enfermedad cardiaca o en aquellos pacientes que estén tomando concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardiaco.
- 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. Se debe evitar el tratamiento concomitante con medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores.
- 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.
- 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 antes del inicio y 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 del test de embarazo antes del inicio del tratamiento.
- 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 con Gilenya y al menos durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento con GILENYA.
- La necesidad de realizar una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y 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:

- La necesidad de controlar el ritmo cardiaco del paciente después de la primera dosis de GILENYA (o cuando la última dosis de GILENYA ha sido administrada hace más de dos semanas) de signos y síntomas de bradicardia durante al menos 6 horas.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con GILENYA y hasta dos meses después de su interrupción.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico los signos de alteración visual durante el tratamiento con GILENYA y hasta dos meses después de su interrupción.
- Durante el tratamiento con GILENYA y al menos durante los dos meses después de su interrupción, las mujeres en edad fértil se deben asegurar una anticoncepción eficaz. Cualquier embarazo (planificado o no) durante el tratamiento con GILENYA y al menos durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento con Gilenya debe ser notificado inmediatamente al médico: cuando estén disponibles se debe proporcionar los datos de contacto de los servicios de información teratogénica.
- La necesidad de una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y del control de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con GILENYA y posteriormente de forma periódica.

**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

**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 del alcance y de la vista 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 30°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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/677/005            28 cápsulas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJAPARA 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 del alcance y de la vista 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 30°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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
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**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**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 (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GILENYA 0,5 mg cápsulas duras  
Fingolimod

**2. PRINCIPIO 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 del alcance y de la vista 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 30°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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
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**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**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 del alcance y de la vista 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 30°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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
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**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**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 cápsulas duras (en blísteres unidosis)

**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 del alcance y de la vista 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 30°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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/677/001                      7 cápsulas (en blísteres unidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**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

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Gilenya y para qué se utiliza
2. Antes de usar Gilenya
3. Cómo usar Gilenya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gilenya
6. 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 con interferón beta (otro 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 o recidivas) 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 una recidiva 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.

## 2. ANTES DE 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** (excepto si se trata de un cáncer de piel denominado carcinoma basocelular).
- si tiene **problemas graves del hígado**.
- **si es alérgico** (hipersensible) a fingolimod o a cualquiera de los demás componentes de Gilenya.

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

### Tenga especial cuidado con Gilenya

Informe a su médico antes de tomar Gilenya:

- **si está tomando medicamentos para el latido cardiaco (del corazón) irregular** tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- **si tiene un ritmo cardiaco en reposo lento** (menos de 55 latidos por minuto), si está tomando medicamentos (por ejemplo betabloqueantes) que enlentecen su ritmo cardiaco, si tiene un latido cardiaco irregular o anormal o historia de pérdida de conciencia repentina.
- si ha tenido cualquier **problema de corazón**.
- **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 cardiaca. 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 unas 6 horas 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. Lo mismo aplica si está reanudando el tratamiento tras una pausa de más de dos semanas.

Si tiene latidos irregulares o anómalos o ha sufrido desmayos repentinos en el pasado, su enfermedad puede agravarse momentáneamente al tomar Gilenya. Si cualquiera de estos casos le aplica, puede que su médico le realice un chequeo del corazón antes de iniciar el tratamiento con Gilenya.

Lo mismo se aplica si su ritmo cardiaco sea bajo (inferior a 55 latidos por minuto) o si está tomando unos medicamentos que se llaman betabloqueantes (que enlentecen los latidos del corazón).

**Si nunca ha pasado la varicela:** Si no ha pasado la varicela, es probable que su médico quiera realizar un chequeo de 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.

**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 o tiene fiebre o tiene síntomas parecidos a la gripe, llame inmediatamente a su médico.

**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 interferir los resultados de las pruebas de 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, un oscurecimiento anómalo de la orina 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.

### **Ancianos**

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

### **Uso en niños**

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 otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Especialmente, 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 el interferón beta, el acetato de glatirámico, el natalizumab o la mitoxantrona. 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»).
- **Vacunas**. 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.

### **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 Gilenya indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

**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 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.

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

### **Si toma más Gilenya del que debiera**

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

### **Si olvidó tomar Gilenya**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómese la siguiente dosis de acuerdo con lo previsto. No 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 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. Pregunte a su médico si es necesario que tome la primera cápsula en la consulta o el hospital.

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

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Estos efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, las cuales se describen a continuación:

Muy frecuentes:	afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes:	afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes:	afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
Raros:	afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raros:	afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

### **Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves**

Frecuentes:

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares)
- Sensación de mareo con náuseas, vómitos, diarrea (signos de problemas intestinales)
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor alrededor de la boca o los genitales. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor y manchas rojas o ampollas en el rostro o el tronco
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular

Poco frecuentes:

- 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

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

## Otros efectos adversos

### Muy frecuentes

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de espalda
- Tos
- Aumento de los niveles sanguíneos de una enzima hepática (ALT)

### Frecuentes

- Sensación de presión o de dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Infección por hongos en la piel, cabello o las uñas (tiña o dermatofitosis)
- Mareo
- Hormigueo o insensibilidad
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña o jaqueca)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)
- Debilidad
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (signos de eczema)
- Pérdida de cabello
- Picor
- Pérdida de peso
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Dolor de ojos
- 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)
- Aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)

### Poco frecuentes

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

### Raros

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

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

## 5. CONSERVACIÓN DE GILENYA

Mantener fuera del alcance de la vista de los niños.

No utilice Gilenya después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster de aluminio después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. 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 de Gilenya y contenido del envase

Gilenya 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.

Gilenya está disponible en envases conteniendo 7 ó 28 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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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