

# Mogibe Fingolmod 0,5 mg

**CÁPSULAS DURAS**

Via de administración oral

Venta bajo receta
Industria Argentina

<b>COMPOSICIÓN</b>
Cada cápsula dura de <i><b>MOGIBE</b></i> contiene: Fingolmod 0,5 mg (como clorhidrato). Excipientes: Estearato de magnesio, Manitol, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de titanio, Azorrubina laca aluminica, Azul brillante Y Gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente inmunosupresor selectivo
Código ATC: L04AA27

**INDICACIONES**

***MOGIBE*** está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad.
- 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.

**POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en Esclerosis Múltiple.

**Posología**

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

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

- Pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.
- Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

A los pacientes pediátricos que empiezan el tratamiento con cápsulas de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso estable superior a 40 kg se les debe cambiar a cápsulas de 0,5 mg.

Cuando se cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda repetir la misma monitorización de la primera dosis, como al inicio del tratamiento.

Si se omite una dosis, se debe administrar la siguiente en el horario habitual.

Se recomienda un monitoreo de la primera dosis al reiniciar el tratamiento cuando el mismo se interrumpa:

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

Si la interrupción es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

**Poblaciones especiales**

***Población de edad avanzada***

***MOGIBE*** debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad.

***Pacientes con insuficiencia renal***

***MOGIBE*** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los estudios pivotaes de Esclerosis Múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

***Pacientes con insuficiencia hepática***

***MOGIBE*** no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento.

***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fingolmod en niños menores de 10 años. No se dispone de datos. Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

**Modo de administración**

Debe administrarse vía oral. ***MOGIBE*** puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

**CONTRAINDICACIONES**

***MOGIBE*** está contraindicado en pacientes con:

- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo inmunocomprometidos que reciben tratamiento inmunosupresor o que están inmunocomprometidos por tratamientos previos.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) confirmada o sospechada.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis),
- Procesos oncológicos activos.
- Insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C).
- Pacientes que en los últimos seis meses presentaron infarto de miocardio (MI), angina de pecho inestable, infarto/accidenteisquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca Clase III/IV según la *New York Heart Association* (NYHA).
- Historia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- Intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio del tratamiento.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento con antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.
- Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a Fingolmod o algunos de sus excipientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Bradiaritmia**

El inicio del tratamiento con Fingolmod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y puede asociarse con retraso de la conducción auriculoventricular. Se notificaron casos aislados de bloqueo AV total y transitorio que resolvieron espontáneamente.

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras seis. Este efecto posdosisificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque no de forma tan moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver a la frecuencia cardíaca basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. En general no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por Fingolmod puede ser revertida por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y controlar la tensión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolmod y transcurridas seis horas de la administración. Durante ese período se deben monitorear los signos y síntomas de bradicardia, con control de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial cada hora. También está recomendado el monitoreo electrocardiográfico continuo a tiempo real.

Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.

Si aparecen síntomas postadministración relacionados con bradiaritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorear al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si el paciente requiere tratamiento farmacológico durante el monitoreo de la primera dosis, se lo debe controlar durante toda la noche en un centro médico y repetir el monitoreo con la segunda dosis de Fingolmod.

Si a las seis horas el paciente presenta frecuencia cardíaca más baja que la observada desde que se le administró la primera dosis (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar el monitoreo durante al menos dos horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es < 45 latidos por minuto (lpm) en adultos, o el ECG muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 msec, el monitoreo se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas alteraciones. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar el monitoreo (al menos durante toda la noche).

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

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

Debido al riesgo de alteraciones graves de la frecuencia cardíaca o de bradicardia significativa, Fingolmod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular prolongación significativa de QT (QTc > 470 msec [mujeres adultas], QTc > 460 msec [hombres] o > 450 msec [hombres y niños]), hipertensión no controlada o períodos de apnea grave durante el sueño o antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco. En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con Fingolmod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio se debe determinar con un cardiólogo el monitoreo más adecuado. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar el monitoreo durante toda la noche.

Fingolmod no ha sido estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de Clase Ia (como quinidina o dispiramida) o de Clase III (como amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de Clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular (*torsades de pointes*) en pacientes con bradicardia.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina, digoxina, agentes anticolinésterásicos o pilocarpina) la experiencia con Fingolmod es limitada. El uso concomitante de dichas sustancias al inicio de la terapia con Fingolmod puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo AV.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por lo general, el tratamiento con Fingolmod no debe instaurarse en pacientes que están recibiendo tales sustancias. Si se tiene pensado administrar Fingolmod, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo acerca de la posibilidad de optar por otros medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o de instituir un monitoreo adecuado para emprender el tratamiento. Se recomienda prolongar el monitoreo durante toda la noche.

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

**Intervalo QT**

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

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los estudios 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 estudios clínicos.

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

**Efectos inmunosupresores**

Fingolmod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales, y de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

**Infecciones**

Un efecto farmacodinámico importante de Fingolmod 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.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolmod, debe estar disponible un hemograma (p. ej., dentro de un período de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando exista signo de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos < 0,2x10<sup>9</sup>/l se debe interrumpir el tratamiento hasta su resolución, como procedió en los estudios clínicos.

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

Los efectos de Fingolmod sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones oportunistas. Se deben estudiar a los pacientes que presenten síntomas de infección a fin de realizar un diagnóstico precoz e implementar el tratamiento correspondiente. Ante la sospecha que la infección puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico infectólogo.

Se debe indicar a los pacientes que avisen al médico ante la presencia de síntomas sugestivos de infección. En el caso que el paciente presente una infección grave debe considerarse la suspensión de Fingolmod y realizar una evaluación beneficio-riesgo antes de reiniciar el tratamiento.

La eliminación de Fingolmod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la planificación de las infecciones debe considerarse durante este periodo. Se debe instruir a los pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción de Fingolmod.

**Infección por el virus del herpes**

Ha habido casos graves, en ocasiones mortales, de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con Fingolmod. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento con Fingolmod y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección.

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

**Meningitis criptocócica**

Se han reportado casos de meningitis criptocócica, a veces fatal, en la poscomercialización, después de aproximadamente 2-3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata en los pacientes con síntomas y signos consistentes con meningitis criptocócica (dolor de cabeza acompañado de confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad). Si se confirma el diagnóstico se deberá suspender el tratamiento con Fingolmod e iniciar la terapia apropiada. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con Fingolmod, se debe realizar una evaluación conjunta con un infectólogo.

**Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Fingolmod desde la autorización de comercialización. La LMP es una infección oportunista causada por el *virus de John Cunningham* (JVC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2 o más años de tratamiento con Fingolmod. Además de la duración del periodo de exposición a Fingolmod, otros factores de riesgo potenciales para una LMP incluyen el tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores, y/o una linfopenia grave (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l. Los pacientes con un riesgo elevado deben ser supervisados estrechamente para la detección de cualquier signo o sintoma de LMP. La LMP solo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con Fingolmod. Un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con Fingolmod, se debe disponer de una resonancia magnética (RM) basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM de control los médicos deben estar atentos a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la visita incremental. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con Fingolmod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico e interrumpir el tratamiento con Fingolmod hasta que se haya descartado una LMP. En caso de que se confirme una LMP, debería discontinuarse el tratamiento con Fingolmod.

Se ha notificado el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en pacientes tratados con moduladores del receptor S1P (esfingosina-1-fosfato) incluido el Fingolmod, que desarrollaron LMP, y posteriormente interrumpieron el tratamiento con Fingolmod. El SIRI se presentó como un deterioro clínico en la condición del paciente que puede ser rápido, puede llevar a complicaciones neurológicas graves o a la muerte y frecuentemente se asocia con cambios característicos en la resonancia magnética. El tiempo hasta la aparición de SIRI en los pacientes con LMP fue generalmente de unos pocos meses luego de la discontinuación del modulador del receptor S1P.

Se debería realizar un monitoreo para detectar el desarrollo de SIRI y el tratamiento apropiado para la inflamación asociada.

**Infección por el virus del papiloma humano**

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

La eliminación de Fingolmod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos 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 dos meses después de la interrupción de Fingolmod.

**Edema Macular**

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,5 % de los pacientes tratados con Fingolmod 0,5 mg. Por consiguiente, se aconseja realizar un examen oftalmológico al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo de ojo, incluyendo la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular. Fingolmod no se estudió en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda realizar una evaluación oftalmológica antes y durante el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de uveítis.

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

**Daño hepático**

En pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolmod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alamina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato aminotransferasa (AST). También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticas notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado tan pronto como desde diez días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. En los estudios clínicos, en el 8,0 % de los pacientes tratados con Fingolmod 0,5 mg la ALT incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9 % de los del grupo placebo. Ocurrieron incrementos de 5 veces el LSN en el 1,8 % de los pacientes que recibían Fingolmod y en el 0,9 % de los que recibían placebo. En los estudios clínicos el tratamiento con Fingolmod se interrumpió si el incremento era > 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reparación del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con Fingolmod. En los estudios clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento del tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción de Fingolmod.

Fingolmod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (*Child-Pugh* Clase C) y no debe utilizarse en este grupo. En pacientes con hepatitis viral activa el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolmod. Se debe realizar un hepatograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolmod (p. ej., de los últimos 6 meses). 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 > 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de bilirrubina sérica y de fosfataasa alcalina (FAL). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas > 5 veces el LSN, el tratamiento con Fingolmod debe interrumpirse y solo reiniciarse una vez que los valores se hayan normalizado.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura, debe realizarse un hepatograma y si se confirma daño hepático significativo (p. ej., nivel de transaminasas hepáticas > 5 veces el LSN y/o elevaciones de bilirrubina sérica) el tratamiento con Fingolmod debe ser interrumpido. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y tras una evaluación de los beneficios 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, debe tenerse precaución cuando Fingolmod se utilice en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa.

**Efectos en la presión arterial**

Los pacientes con hipertensión no controlada con medicación fueron excluidos en los estudios clínicos previos a la comercialización, por lo que se debe tener precaución si son tratados con Fingolmod. En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, Fingolmod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de 3 mmHg de la presión sistólica y de 1 mmHg de la presión diastólica alrededor de 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el estudio clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5 % de los pacientes que recibían Fingolmod 0,5 mg y en el 3,3 % de los que recibían placebo. Por tanto, durante el tratamiento se debe controlar la presión arterial de forma regular.

**Efectos respiratorios**

Durante el primer mes del tratamiento con Fingolmod se observaron disminuciones, leves dosis-dependiente, en el VEF, y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Fingolmod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible**

Se han descrito casos raros del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) a la dosis de 0,5 mg tanto en estudios clínicos como en la experiencia poscomercialización. Los síntomas incluyen dolor de cabeza intenso de inicio repentino, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, trastornos visuales y convulsiones. Estos síntomas son generalmente reversibles, pero pueden derivar en un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Fingolmod.

**Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora**

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia y seguridad de Fingolmod cuando se cambia el tratamiento con teriflunomida, dimetil fumarato o alemtuzumab a Fingolmod. En estos casos se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto autoinmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un hemograma antes de iniciar Fingolmod para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej., citopenia). En general se puede iniciar Fingolmod tras la interrupción de interferón o acetato de glatiramer. El período de *clearance* de dimetil fumarato debe ser suficiente para la recuperación del hemograma antes de iniciar el tratamiento con Fingolmod.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación es de hasta 2-3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el *clearance* de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de lavado acelerado tal y como se define en el prospecto de teriflunomida o un período de *clearance* alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a Fingolmod. Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar Fingolmod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente sobrepasen los riesgos para el paciente.

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

**Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450**

Se debe usar con precaución la combinación de Fingolmod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con *Hierba de San Juan*.

**Procesos cancerígenos**

*Neoplasias cutáneas*

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo Fingolmod. Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo. Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con Fingolmod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotokuimioterapia PUVA.

*Linfomas*

En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización ocurrieron casos de linfoma. Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no *Hodgkin*, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo a *virus Epstein-Barr* (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento con Fingolmod.

*Mujeres en edad fértil*

Debido al riesgo para el feto, Fingolmod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Además, deben consultar con un ginecólogo quien le indicará el método de anticoncepción apropiado.

*Lesiones tumefactas*

En la experiencia poscomercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas a recaídas de Esclerosis Múltiple. En el caso de recaídas graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar lesiones tumefactas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Fingolmod caso a caso.

**Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la suspensión del tratamiento con Fingolmod**

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Fingolmod. Esto se ha observado generalmente en períodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con Fingolmod, pero también se ha notificado hasta 24 semanas tras la interrupción del mismo. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolmod. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con Fingolmod, se debe considerar

la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado.

**Interrupción del tratamiento**

Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con Fingolmod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para el *clearance* de Fingolmod de la circulación. En la mayoría de los pacientes el recuento de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1 o 2 meses tras la suspensión del tratamiento, aunque en algunos puede ser necesario un período mayor para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con Fingolmod. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con Fingolmod puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario. Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento con Fingolmod. Si se considera necesario interrumpir el tratamiento se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este período para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

Luego de interrumpir el tratamiento con Fingolmod, se debería realizar un monitoreo para detectar el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

**Interferencia con las determinaciones serológicas**

Dado que Fingolmod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Fingolmod 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.

**Población pediátrica**

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también aplican a los pacientes pediátricos.

Cuando se indique Fingolmod a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones. Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria

Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática aguda***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Astenia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Dolor de espalda
Frecuente:	Mialgia Artralgia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Eczema Alopecia Prurito
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente:	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de ALT, GGT, AST)
Frecuente:	Pérdida de peso*** Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuente:	Disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente:	Tos
Frecuente:	Disnea
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Poco frecuente:	Edema macular
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipertensión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Linfopenia Leucopenia
Poco frecuente:	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida:	Anemia hemolítica autoimmune*** Edema periférico****
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento*** Síndrome inflamatorio de reconstrucción inmune (SIRI)**
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión
Poco frecuente:	Ánimo depresivo

\*\* La frecuencia se basa en una exposición estimada a Fingolmod de 10.000 pacientes en el total de estudios.
\*\*\* En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP, SIRI e infecciones criptocóccicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica).

\*\*\*\* Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía.

\*\*\*\*\* La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a Fingolmod 0,5 mg de más de 24.000 pacientes en todos los estudios clínicos.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Infecciones

En los estudios clínicos de Esclerosis Múltiple la incidencia global de infecciones (65,1 %) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con Fingolmod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo. Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virus (p. ej., VZV, VJC que causa LMP, virus herpes simplex [VHS]), fúngicos (p. ej., criptococos incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej., micobacteria atípica), algunos de los cuales han sido mortales.

Se ha notificado infección por el HPV incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a HPV durante el tratamiento con Fingolmod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de Fingolmod se debe considerar la vacunación contra el HPV antes del inicio del tratamiento con Fingolmod. Se recomienda reaktzar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

##### Edema macular

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple el 0,5 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1 % de los 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 mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento con Fingolmod. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no fue evaluado. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con Esclerosis Múltiple con historia de uveítis (17 % con historia de uveítis vs. 0,6 % sin historia de uveítis).

Fingolmod no ha sido estudiado en pacientes de Esclerosis Múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con Fingolmod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

##### Bradicardia

El inicio del tratamiento con Fingolmod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y puede asociarse con retraso de la conducción aurículoventricular. En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple la disminución máxima en el ritmo cardíaco apareció durante las primeras 6 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media del ritmo cardíaco de 12-13 lpm con Fingolmod 0,5 mg. El ritmo cardíaco por debajo de 40 lpm raramente se observó en los pacientes adultos que recibieron Fingolmod 0,5 mg. El ritmo cardíaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue en general asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento.

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple en adultos, en el 4,7 % de los pacientes que recibían tratamiento con Fingolmod 0,5 mg, en el 2,8 % de los que recibían interferón beta-1a intramuscular, y en el 1,5 % de los del grupo placebo, se detectó bloqueo AV de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG). En menos del 0,2 % de los pacientes adultos con tratamiento con Fingolmod 0,5 mg se detectó bloqueo AV de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitoreo de 6 horas después de la primera dosis con Fingolmod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los estudios clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requirieron intervención médica, a uno que recibía Fingolmod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz 1 asintomático.

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

##### Presión arterial

En estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, Fingolmod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de 3 mmHg de presión sistólica y 1 mmHg de la presión diastólica manifestada aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5 % de los pacientes que recibían Fingolmod 0,5 mg y en el 3,3 % de los que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de Fingolmod.

##### Función hepática

En pacientes adultos con Esclerosis Múltiple tratados con Fingolmod, se ha descrito incremento de las enzimas hepáticas. En estudios clínicos el 8,0 % y 1,8 % de los pacientes adultos tratados con Fingolmod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de ≥ 3 el LSN y de ≥ 5 el LSN, 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 estudios clínicos las elevaciones de las transaminasas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolmod. En un pequeño número de pacientes (N = 10 en 1,25 mg, N = 2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de ≥ 5 el LNS y que continuaron el tratamiento con Fingolmod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses.

##### Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron eventos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de Fingolmod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a Encefalomielitis Aguda Diseminada (EMAD).

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de Fingolmod en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización.

##### Eventos vasculares

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

##### Sistema respiratorio

Con el tratamiento con Fingolmod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis-dependiente leves en los valores del VEF, y la DLCO, que después permanecieron estables. En el mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de VEF, fue de 2,7 % para Fingolmod 0,5 mg, y 1,2 % para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,3 % para Fingolmod 0,5 mg y 2,7 % para placebo.

##### Linfomas

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

##### Síndrome Hemofagocítico

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

##### Población pediátrica

En el ensayo pediátrico controlado Estudio 1, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron Fingolmod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6 % de los pacientes tratados con Fingolmod y en un 0,9 % de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia.

También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con Fingolmod.

Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con Fingolmod.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

Fingolmod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fofato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo Fingolmod fosfato. A concentraciones nanomolares infimas Fingolmod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fofato (S1P) localizado en los linfocitos, y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P1 sobre las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, Fingolmod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando de este modo una redistribución de dichas células y no su deplicción. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución disminuye la infiltración de linfocitos patógenos, incluyendo las células proinflamatorias Th17 en el SNC, donde de otro modo causaría inflamación y lesión del tejido nervioso.

Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indicaron que Fingolmod también puede ejercer un efecto beneficioso en la Esclerosis Múltiple gracias a su interacción con los receptores de la S1P en las células neuronales.

##### Efectos farmacodinámicos

Cuatro a seis horas después de la primera dosis de Fingolmod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye 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 alrededor de 500 células/μl (30 % de los valores basales). El 18 % de los pacientes llegaron a un recuento mínimo <200 células/μl

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

Al inicio del tratamiento Fingolmod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y la conducción aurículoventricular. La disminución del ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y el primer día se alcanza el 70 % del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por Fingolmod. El salmeterol inhalado también tuvo un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con Fingolmod 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 Fingolmod no está asociado con la disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento con Fingolmod. El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el principal responsable de la reducción linfoide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron *in vitro* en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de potasio de rectificación interna activado por la proteína G (IKACH/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de Fingolmod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas media por el volumen espiratorio forzado (VEF) y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25-75 % de la capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub>). Sin embargo, dosis únicas de Fingolmod ≥ 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 o 5 mg de Fingolmod no se asocia con deterioro de la oxigenación, desaturación de oxígeno con el ejercicio ni incremento de la respuesta de la vía aérea a metacolina. Los pacientes que reciben tratamiento con Fingolmod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

##### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Fingolmod ha sido demostrada en dos estudios donde se evaluaron dosis diarias de Fingolmod 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado ≥ 2 recaídas durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 recaída durante el año anterior, y que presentaban puntuación entre 0 y 5,5 en Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Después de la autorización de Fingolmod, se completó un tercer estudio con la misma población de pacientes adultos. El Estudio 2 fue Fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los valores medios (medianas) basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años y puntuación EDSS 2,0. Se aleatorizó a 1.272 pacientes para que recibiesen Fingolmod 0,5 mg (n = 425), Fingolmod 1,25 mg (n = 429) o el placebo (n = 418). La duración media del tratamiento fue de 717 días (Fingolmod 0,5 mg), 715 días (Fingolmod 1,25 mg) y 718,5 días (placebo). 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: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 2

	Fingolmod 0,5 mg	Placebo
<b>Criterios clínicos</b>	n = 425	n = 418
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,18**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	70 <span> </span> %**	46 <span> </span> %
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses <sup>†</sup>	17 <span> </span> %	24 <span> </span> %
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 <span> </span> %)	0,70 (0,52-0,96)*	
<b>Criterios basados en la RMI</b>		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridas en 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Número de lesiones realizadas con Gd		
Mediana (media) al mes 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Cambio del volumen cerebral		
Mediana (media) del cambio porcentual en 24	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)

<sup>†</sup> Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses

\*\**p* < 0,001, <sup>†</sup>*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 RMI se usó un archivo de datos evaluable.

Los pacientes que completaron el Estudio 2 principal de 24 meses de duración pudieron entrar a un estudio de extensión de dosis enmascarada (Estudio 2e) y recibir Fingolmod. En total, entraron 920 pacientes (n = 331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93 %) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo Fingolmod 0,5 mg en el estudio principal y que continuaron con 0,5 mg en el estudio de extensión fue de 0,17 (0,21 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a Fingolmod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el estudio principal). Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del Estudio 1: fue un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 1.083 pacientes con EMRR (Estudio 3). Los valores medios (medianas) para los valores basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años y puntuación de EDSS al inicio del estudio 2,5. Se aleatorizó a los pacientes para que recibiesen Fingolmod 0,5 mg (n = 358), Fingolmod 1,25 mg (n = 370) o el placebo (n = 355) durante 24 meses. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados principales de la RM y clínicos del Estudio 2

	Fingolmod 0,5 mg	Placebo
<b>Criterios clínicos</b>		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,21**	0,40
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 24 meses	71,5 <span> </span> %**	52,7 <span> </span> %
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses <sup>†</sup>	29 <span> </span> %	29 <span> </span> %
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 <span> </span> %)	0,83 (0,61- 1,12)	
<b>Criterios basados en la RMI</b>		
Valor medio (mediana) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridas en 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Número de lesiones realizadas con Gd		
Mediana (media) al mes 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Valor medio (mediana) del cambio porcentual en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)

<sup>†</sup> Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses

\*\**p* < 0,001 comparado con placebo

Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RMI se usó un archivo de datos evaluable.

El Estudio 4 fue Fase III comparativo con tratamiento activo (interferón β-1a, 30 μg intramuscular 1 vez por semana), aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de 1 año de duración, efectuado en 1.280 pacientes.

La edad media de fue 36 años. La duración mediana de la enfermedad 5,9 años y la puntuación de EDSS mediana de 2,0. Se aleatorizó a los pacientes de forma que recibiesen Fingolmod 0,5 mg (N = 429), Fingolmod 1,25 mg (N = 420) o interferón β-1a a dosis de 30 μg por vía muscular una vez por semana (N = 431). Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados principales de la RMI y clínicos del Estudio 4

	Fingolmod 0,5 mg	Interferón β-1a 30 μg
<b>Criterios clínicos</b>		
Tasa Anualizada de Recaídas (criterio principal)	0,16** ( <i>p</i> < 0,001*)	0,33
Porcentaje de pacientes sin recaídas a los 12 meses	83 <span> </span> %**	71 <span> </span> %
Proporción de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses <sup>†</sup>	6 <span> </span> %	8 <span> </span> %
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 <span> </span> %)	0,71 (0,42-1,21)	
<b>Criterios basados en la RMI</b>		
Número de lesiones T2 nuevas o que aumentaron de tamaño	0,0 (1,7) <sup>*</sup>	1,0 (2,6)
Número de lesiones realizadas con Gd		
Mediana (media) al cabo de 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Cambio porcentual del volumen cerebral		
Mediana (media) del cambio porcentual en 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

<sup>†</sup> Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses.

\*\**p* < 0,01, <sup>†</sup>*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 RMI se usó un archivo de datos evaluable.

Los pacientes que completaron el Estudio 4 de 12 meses de duración pudieron participar en la ampliación de este (Estudio 4e) doble ciego. En total, 1.030 pacientes del estudio Core pasaron a la fase de ampliación y recibieron Fingolmod, sin embargo 3 de estos no recibieron tratamiento (n = 356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón β-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón β-1a a 1,25 mg de Fingolmod). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86 %) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo Fingolmod 0,5 mg en el estudio principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el estudio principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a Fingolmod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el estudio principal).

Los resultados analizados de los Estudios 2 y 4 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recaídas con Fingolmod (en comparación con el tratamiento de referencia) en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la Esclerosis Múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Un análisis más completo de los datos de los estudios clínicos demuestra un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con EMRR.

##### Población pediátrica

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

El Estudio 1 fue un ensayo doble ciego, de doble enmascaramiento, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes con edades comprendidas de 10 años hasta < 18 años (n = 107 en Fingolmod, 108 en interferón beta-1a 30 μg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores medios (medianas) para las características basales fueron: edad 16 años, duración media de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de los pacientes eran escala de *Tanner 2* superior (84,4 %) y de peso > 40 kg (95,3 %). En general, 180 (84 %) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n = 99 [92,5 % en Fingolmod, 81 [75 % en interferón beta-1a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 (Estudio 1): resultados principales

	Fingolmod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferón β-1a 30 μg
<b>Variables clínicas</b>	N = 107	N = 107*
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122**	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7**	38,8
<b>Variables en la MRI</b>		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n = 106	n = 102
Media ajustada	4,393**	9,269
Número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n = 106	n = 101
Media ajustada	0,436**	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n = 96	n = 89
Media de los Mínimos Cuadrados	-0,48*	-0,80

\* Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1a mediante inyección intramuscular no pudo tragar la medicación de doble enmascaramiento y abandonó el ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis completo y de seguridad.

<sup>†</sup> *p* < 0,05, <sup>\*\*</sup> *p* < 0,001, comparado con interferón beta-1a.

Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.

##### FARMACOCINÉTICA

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes adultos con trasplante renal y adultos con Esclerosis Múltiple.

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

##### Absorción

La absorción de Fingolmod es lenta (t<sub>max</sub>: 12-16 horas) y considerable (≥ 85 %). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93 % (IC 95 %: 79-111 %). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que las alcanzadas con la dosis inicial. La ingesta de alimentos no altera la C<sub>max</sub> o la exposición (AUC) de Fingolmod. La C<sub>max</sub> de Fingolmod fosfato disminuyó ligeramente en un 34 % pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolmod puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

##### Distribución

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

Fingolmod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de 1200±260 litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de Fingolmod marcado con yodo radioactivo se demostró que Fingolmod penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con Esclerosis Múltiple que recibieron Fingolmod 0,5 mg/día, la cantidad media de Fingolmod (y Fingolmod